LYMPHOGRANULOMATOSIS X

(Eine Literatur- und Fallstudie)

Erwin Strobel

1983

Aus der Medizinischen Klinik
des Städtischen Krankenhauses Landshut
Chefarzt: Prof. Dr. F. Dürr

LYMPHOGRANULOMATOSIS X
(EINE LITERATUR- UND FALLSTUDIE)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Erwin Strobel
aus
Landshut

Jahr
1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Dürr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Wilmanns

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 01.1983

UNIV. LEIDEN BIBL.

Inhaltsverzeichnis

0. Vorbemerkung
1. Auswertung der Literatur
1.1. Pathologie
1.1.1. Veränderung der Lymphknoten
1.1.2. Befall anderer Organe
1.1.3. Ähnliche Erkrankungen
1.1.4. Differentialdiagnosen
1.2. Klinik
1.2.1. Vorgeschichte
1.2.2. Körperliche Befunde
1.2.3. Laborbefunde
1.2.4. Röntgenologie und Nuklearmedizin
1.2.5. Therapie
1.2.6. Komplikationen und Prognose
2. Auswertung von zwei Fällen
2.1. Kasuistik des Falles M.F.
2.1.1. Klinik
2.1.1.1. Anamnese und körperlicher Befund
2.1.1.2. Laborbefunde
2.1.1.3. Röntgenologie und Nuklearmedizin
2.1.1.4. Therapie
2.1.2. Pathologie
2.1.2.1. Befunde intra vitam
2.2. Kasuistik des Falles N.J.
2.2.1. Klinik
2.2.1.1. Anamnese und körperlicher Befund
2.2.1.2. Laborbefunde
2.2.1.3. Röntgenologie und Nuklearmedizin
2.2.1.4. Therapie
2.2.2. Pathologie
2.2.2.1. Befunde intra vitam
2.2.2.2. Postmortale Befunde
3. Diskussion
3.1. Kasuistiken und Literatur
3.1.1. Pathologie
3.1.2. Klinik
3.2. Pathogenese der immunoblast.L.
4. Zusammenfassung
5. Literatur
6. Tabellenanhang

0. Vorbemerkung

Am 1. Juni 1974 haben Frizzera, Moran und Rappaport als erste eine neue Krankheit unter der Bezeichnung "angioimmunoblastische Lymphadenopathie mit Dysproteinämie" (AILD) beschrieben (40). Vor ihnen haben bereits 1973 Lukes und Tindle auf 2 Konferenzen (a;b) die Erkrankung unter der Bezeichnung "immunoblastische Lymphadenopathie" (IL) vorgestellt. Sie haben allerdings erst ein halbes Jahr nach Frizzera (am 2.1.1975) eine Sammelstatistik darüber veröffentlicht (12). In der Zwischenzeit war bereits von mehreren Autoren in einer Reihe von Briefen über weitere Fälle berichtet worden (27,47,53,104,127,141). Die erste deutschsprachige Beschreibung erfolgte am 23.5.1975 durch Radaszkiewicz und Lennert unter der Bezeichnung "Lymphogranulomatosis X" (L.X) (111).

Die jeweils unter den drei Krankheitsbezeichnungen veröffentlichten Fälle zeigen gewisse Unterschiede, sodaß es ebenfalls noch fraglich ist,ob es sich hierbei um eine Entität, um verschiedene, eng miteinander verwandte Krankheiten oder um Begriffe verschiedenen Umfangs handelt. Ob vorher veröffentlichte Krankheitsbilder ähnlichen Charakters mit der Immunoblastischen Lymphadenopathie identisch sind, ist umstritten. Diese Frage kann leider nicht sicher beantwortet werden, da die Angaben in den entsprechenden Beschreibungen den für einen Vergleich nötigen heutigen Anforderungen nicht entsprechen.

Die immunoblastische Lymphadenopathie hat heute aus zwei Gründen eine größere Bedeutung erlangt, als ursprünglich angenommen wurde, da sie

1. nicht ganz so selten ist, wie von den Erstbeschreibern vermutet,
   und da sie
2. bei der Diskussion um mögliche Präkanzerosen eine gewisse Beachtung gefunden hat.

a: Lukes R.I. und Tindle B.H.
Immunoblastic lymphadenopathy, vorgestellt auf dem Pathology panel for clinical trials, National Cancer Institute, 26.-28.1.1973

b: Lukes R.I. und Tindle B.H.
Immunoblastic lymphadenopathy: a new hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease, vorgestellt auf dem Workshop on classification of Non-Hodgkin's lymphomas, University of Chicago, 25.-29.6.1973

(beide zitiert nach (81).)

1. Auswertung der Literatur

1.1. Pathologie

1.1.1. Die Histologie der Lymphknoten bei der IL

Die Diagnosestellung IL wie auch die Definition der Erkrankung selbst erfolgt anhand der Veränderungen der Histologie der befallenen Lymphknoten. Diagnostische Kriterien sind:(nach Lukes und Tindle (81))

1) Diffuse Veränderung der Lymphknotenstruktur
2) Gemischte Zellproliferation mit einer hervorstechenden Komponente von Immunoblasten, plasmazytoiden Immunoblasten und Plasmazellen.
3) Hervorstechende Proliferation kleiner, sich verzweigender Gefäße.
4) Ablagerungen eosinophilen interstitiellen Materials.

Im folgenden sollen die einzelnen Kriterien der Reihe nach besprochen werden:

zu 1 Die Definition von Lukes und Tindle verlangt eine Ausdehnung des Prozesses über den ganzen Lymphknoten ,die nur Teile des Randsinus und gelegentlich paratrabekulärer Marksinus erkennbar erhält. In seltenen Fällen finden sich auch einige Reste von Keimzentren. Nach Frizzera besteht für die AIL eine deutliche Tendenz zur Entleerung des Lymphknotens von Zellen und zur Fibrose (40).Lukes hingegen rechnet dies weniger der natürlichen Evolution der IL als vielmehr den Folgen der zytostatischen Therapie zu (81). Er hingegen mein daß die natürliche Evolution der IL hin zum immunoblastische Sarkom, einer monomorphen Infiltration mit Immunoblasten malignen Charakters führt. So schließt er Fälle mit nur teil weisem Befall des Lymphknotens vorerst von der IL aus, wenngleich er zugesteht, daß es sich dabei u.U. um Fälle mit einem milderen Krankheitsverlauf handeln könnte (82). Ein Modell für die Obliteration der Struktur wird von Ironside und Cornell gegeben (58):

Zuerst wird die Umgebung der Keimzentren durch die immunoblastische Proliferation ersetzt. Dann werden die Zellen des Keimzentrums pyknotisch. Infolge der Zelldegeneration wird das Keimzentrum zunehmend von der amorphen Ablagerung eosinophilen Materials ersetzt.

Die zelluläre Proliferation der IL muß nicht an den Grenzen des Lymphknotens Halt machen, das Proliferat von Zellen und Gefäßen ist auch in der Lymphknotenkapsel und im perinodulären Fettgewebe anzutreffen (12). Dabei bleibt der Randsinus im Gegensatz zu neoplastischen Prozessen erhalten (40,81).

Diebold (24) beschreibt in einem Fall der AIL große Nekroseherde vom ischämischen oder vom seltenen hämorrhagischen Typ.
In der Nekrose befinden sich pyknotische Kerne, Mastzellen und viele Eosinophile in unterschiedlichen Stadien des Verfalls mit zahlreichen Charcot-Leyden'schen Kristallen. Dies ist der einzige Fall dieser Art, der in der Literatur erwähnt wird.

Lukes beschreibt unregelmäßige kleine Nekroseherde, die jedoch stets sehr gering an Zahl und Ausdehnung sind (81).

zu 2
Die zelluläre Proliferation bei der IL wird vor allen Dingen von Immunoblasten, Plasmazellvorstufen und Plasmazellen getragen, die voneinander durch die Ablagerungen eosinophilen Materials getrennt werden (81).

Immunoblasten sind große Zellen von 15-25 µm Größe und wurden früher häufig für Retikulumzellen gehalten(71,81). Sie haben große, ovale Kerne mit blassem, basophilem und feinvernetztem Chromatin. Im Kern befinden sich 1 großer oder 2-3 kleinere Nukleoli, die oft in der Nähe der Kernmembran, -aber deutlich davon zu unterscheiden- liegen. Das Zytoplasma ist mäßig breit bis breit, amphophil in der HE-Färbung, tief basophil in der Giemsa-Färbung und stark pyroninophil in der Methyl-green-Pyroninfärbung. Die Ränder der Zelle sind scharf abgegrenzt, die Zelle zeigt eine unregelmäßige oder polygonale Gestalt.

Zytochemisch sind die unspezifische Esterase und zahlreiche andere Enzymreaktionen negativ, während die Reaktion auf sauere Phosphatase mäßig stark positiv ist. Unter dem Elektronenmikroskop zeigen Nukleus und Nukleolen die oben beschriebenen Eigenschaften, während sich im Zytoplasma zahlreiche Polysomen befinden.

Die Zentriolen und der mittelgroße Golgiapparat finden sich in einer flachen Einbuchtung des Kerns. Die Mitochondrien sind oft angeschwollen und vergrößert. Außerdem sind Immunoblasten mit hellerem oder dunklerem Zytoplasma zu unterscheiden, dies hat aber bislang keine funktionelle Bedeutung.

Es gibt Immunoblasten des B- und des T-Zell-Systems, die aber bis heute noch nicht mit morphologischen oder zytochemischen Methoden zu unterscheiden sind.

Eine Unterscheidung ist nur funktionell möglich, oder durch immunologische Methoden, wie dem intrazytoplasmatischen Nachweis von Immunglobulin bei B-Immunoblasten.

Nachstehende Tabelle über die funktionelle Unterscheidung von T- und B-Zellen und Histiozyten gibt darüber Auskunft: (80)

Tabelle aus (80):

	T-Zellen	B-Zellen	Histiozyten/Monozyten
membrangebundenes Ig	-	+	-
Anti-T-Zellen-Serum	+	-	-
Schaf-Erythrozyten-Rosetten-Technik:			
E	+	-	-
EA (IgG)	-	+	+
EAC(IgM)	-	-	+
Gewebs-Ig.	-	+	-
α-Naphthol-acetat-Esterase	-	-	+
Immunoperoxidasereaktion für cytoplasmat. Ig	-	+	-

Immunoblasten entstehen aus aktivierten Lymphozyten und werden -je nach Zugehörigkeit zum B- oder T-Zellsystem- entweder zu Plasmazell oder zu T-Effektor-Zellen. Dieser Vorgang steht wiederum unter der Kontrolle anderer Lymphozyten, speziell von T-Suppressor- und T-Helfer-Zellen.

In einem Gewebeschnitt ist es allerdings möglich, den Verdacht auf eine Proliferation von T- oder B-Immunoblasten zu äußern, da bei einer solchen des B-Zell-Systems die Immunoblasten oftmals plasmazytoide Züge zeigen oder in enger Verbindung mit Plasmazellen stehen. Da es sich bei der IL um eine Proliferation von Immunoblasten, Plasmazellvorstufen und Plasmazellen handelt, ist anzunehmen, daß es sich um eine Proliferation des B-Zell-Systems handelt.

Durch immunologische Techniken war es mehrfach möglich den B-Zell-Charakter und die Polyklonalität der Proliferation nachzuweisen (10,95,110,149).

Gelegentlich werden mehrkernige Formen der Immunoblasten gefunden, die Anlaß zur Verwechslung mit Reed-Sternberg-Zellen geben können, sich aber trotzdem deutlich von diesen unterscheiden lassen (81,82). So ist es also ein diagnostisches Kriterium der IL, daß typische Reed-Sternberg-Zellen fehlen. Andere zelluläre Elemente in der IL sind Histiozyten und Eosinophile (58,81). Der unterschiedliche Gehalt an Histiozyten kann teilweise über die übrige zelluläre Proliferation dominieren. Diese Histiozyten entsprechen in ihrem Aussehen den Epitheloidzellen nach Lennert und können teils einzeln, teils als umschriebene Haufen vorkommen (138). Wenn die Zahl dieser Epitheloidzellen zunimmt, sind Verwechslungen mit dem lymphoepitheloidzelligen Lymphom (Lennert's Lymphom) möglich. Diese starken Ähnlichkeiten haben mehrfach dazu Anlaß gegeben, beide Erkrankungen - die IL und das Lennert's Lymphom - zu einer Krankheitsgattung zusammenzufassen (vgl. die ursprüngliche Einteilung von Lukes und Tindle sowie von Delsol).

Die Eosinophilen kommen häufig in geringer Zahl vor, können aber auch ganz fehlen (82).
Von Matz e.a. wurde eine Verbindung zwischen der Prognose der IL und dem Grad der Eosinophilie im Gewebe gesehen:
Die Patienten mit Eosinophilie hatten eine bessere Prognose. Die Zahl der Mitosen bei der IL ist mäßig (40), variiert aber zwischen den verschiedenen Kranken und auch bei den verschiedenen Biopsien eines einzelnen Kranken. Niemals kommen anormale Mitosen vor (90).

Eine Veränderung dieses Bildes deutet auf den Übergang in eine maligne Entartung hin (6,81).
Hossfeld (54) hat in 2 Fällen Chromosomenanalysen von Zellen befallener Lymphknoten durchgeführt. Dabei werden teilweise hyperploide und pseudodiploide Metaphasen gefunden (im 1. Fall von 89 Metaphasen 19 hyper-und 3 pseudodiploide, im 2.Fall von 75 Metaphasen 50 hyper- und 11 pseudodiploide.) Der Karyotyp der abnormen Metaphasen ist uneinheitlich. In diesem Zusammenhang sei auch noch die Untersuchung von Volk (153) erwähnt, der Chromosomenanalysen an Zellen des peripheren Blutes durchführte und bei 5 von 29 Zellen Chromosomenzahlen zwischen 48 und 60 mit Aneuploidität zahlreicher Paare, aber kein Markerchromosom fand. Bislang ist also noch keine sichere Aussage über Chromosomenabnormalitäten bei der IL möglich, es ist noch nicht einmal klar, ob diese ein Zeichen einer malignen Entartung der IL sind oder zur IL selbst gehören.

Ferner werden noch Mastzellen gefunden, deren Zahl jedoch niemals bedeutende Ausmaße annimmt. Insgesamt also handelt es sich um ein buntes Zellbild mit vorherrschender Proliferation von Immunoblasten und Plasmazellen.

zu 3
Die proliferierenden Gefäße werden am deutlichsten in der PAS-Färbung und in einer Retikulinfärbung dargestellt, während sie in der HE-Routinefärbung nicht so deutlich hervortreten. Sie befinden sich über den ganzen Lymphknoten verteilt mit einer Bevorzugung der parakortikalen Region. Es handelt sich um kleine, sich verzweigende Gefäße, die in der Größe postkapillären Venolen entsprechen. Die Wände der Gefäße sind von einem Niederschlag amorphen, PAS-pos. Materials verdickt (81), wobei diese Verbreiterung hauptsächlich die Basalmembran der Gefäße betrifft (138). Das Endothel der Gefäße ist bisweilen hyperplastisch.

Es wird ferner erwähnt, daß Lymphozyten(und auch Plasmazellen oder Eosinophile) gelegentlich innerhalb der Gefäßwände im PAS-pos. Material zu finden sind (81,95). Ferner sei die äußere Begrenzung der Gefäße häufig unregelmäßig und bisweilen schlecht erkennbar.

Über die Ursache der Gefäßproliferation gibt es bislang nur Vermutungen:
Nach Graham (47) werden die Endothelzellen von den stimulierten lymphatischen Zellen -sei es durch direkte Interaktion oder durch Vermittlung einer Mediatorsubstanz- zur Proliferation angeregt. Lukes und Tindle (82) interpretieren die Gefäßproliferation als einen Hypersensitivitätsprozeß, der nur bestimmte kleine Gefäße betrifft und ein Teil des grundlegenden Prozeßes der IL ist.

zu 4
Über den ganzen Lymphknoten diffus verteilt wird in unterschiedlichem Ausmaß ein amorphes, blasses, azidophiles Material zwischen den Zellen gefunden. In der PAS-Färbung und bei Färbungen für saure Mukopolysaccharide färbt es sich stark an (40,81).

In der elektronenmikroskopischen Betrachtung finden sich dünne Fasern mit einer Bandung von 600-700 A, die aus Komplexen von Mikrofibrillen von etwa 100 A Dicke und aus einer geringen Menge anderer gebänderter Strukturen mit einer Periodik von 1000 - 1500 A bestehen, ferner auch amorphe Materialien, die sich teilweise aus kleinen Granula zusammensetzen. Palutke (106) fand reichlich zytoplasmatische Fragmente, die teilweise dem interzellulären Material entsprechen. Auch immunologische Techniken (110) können keinen sicheren Aufschluß über die Herkunft dieses Materials geben. Mit Anti IgG färbt es sich deutlich an und unter Immunofluoreszenzbetrachtung hat es ein filamentöses Aussehen.

Serban (132) beschreibt, daß in Makrophagen eine granulierte PAS-positive und bei der HE-Färbung eosinophile Substanz abgelagert ist, die die Tendenz zeigt, sich zu größeren Massen zu vereinigen. Ob allerdings diese Substanz von den Makrophagen herstammt und bei deren Zelltod die interstitiellen Ablagerungen bildet oder ob die interstitielle Substanz von den Makrophagen phagozytiert wurde, kann nicht sicher gesagt werden.

Von Madri (84) wird die interzelluläre Substanz als Amyloid betrachtet, das mit Kongorot angefärbt eine grüne Polarisation zeigt. Dieser Meinung wird allerdings von anderer Seite (z.B. 46) widersprochen.

1.1.2. Befall der Organe durch die IL:

In der Tab.1 wurden nur diejenigen Befunde berücksichtigt, die in vivo oder post mortem histologisch gesichert wurden.

1. Der Befall der Lymphknoten ist in 293 von 314 Fällen (=93%) generalisiert, in den verbleibenden 21 Fällen (= 7%) lokal. Der generalisierte Befall kann nicht nur die oberflächlichen, d.h. die der Palpation zugänglichen Lymphknotengruppen, betreffen, sondern auch die retroperitonealen und intrathorakalen Gruppen, die nur einer röntgenologischen Diagnose zugänglich sind. In etlichen Fällen konnte festgestellt werden, von welchen Lymphknotengruppen der später generalisierte Befall ausging:

In 22 Fällen von cervicalen
" 4 " " axillären
" 4 " " inguinalen
" 2 " " submandibulären
" 1 Fall " supraklavikulären
" 1 " " mediastinalen Lymphknoten.

Der lokale Befall beschränkt sich
in 15 Fällen auf cervicale
" 2 " " axilläre
" 2 " " inguinale
" 1 Fall " submandibuläre
" 1 " " intraabdominelle Lymphknoten.

Es ist also anzunehmen, daß die IL ihren Ausgang häufig von cervicalen Lymphknotengruppen nimmt, insbesondere dann, wenn man bedenkt, daß sich aus manchem der Fälle, die hier als lokal beschrieben wurden, sich möglicherweise ein generalisierter Befall hätte entwickeln können, wie es in denjenigen generalisierten Fällen geschehen ist, bei denen die Lokalisation des ersten Auftretens im cervicalen Bereich vermerkt wurde. Andererseits muß auch ein psychologisches Faktum berücksichtigt werden, daß nämlich im allgemeinen Lymphknotenvergrößerungen im cervicalen Bereich eher bemerkt werden als an anderen Stellen des Körpers.

Über die Histologie der Lymphknoten bei der IL wurde an anderer Stelle bereits berichtet.

2. In 39 von 64 Fällen (= 61%) wird ein Befall der Leber vermerkt. Eine Beschreibung der histologischen Veränderungen findet sich bei Frizzera e.a. (39) :

In den Leberbiopsien zeigen die Portalfelder mäßige bis deutliche Infiltrationen mit Lymphozyten und Plasmazellen, sowie teilweise mit zahlreichen Eosinophilen. Die Begrenzung der Portalfelder ist meist intakt. Stets finden sich kleine Herde von Lymphozyten, gelegentlich mit Plasmazellen, im Parenchym. Die Hepatozyten zeigen keine Veränderungen.

In der Autopsie wird häufig eine Erhöhung des Lebergewichtes gefunden. (nach Lukes u. Tindle (81) bei 7 Fällen zwischen 1800 -2800 g mit einem Mittelwert von 2300 g)

In der Histologie sieht man herdförmige Infiltrationen von Lymphozyten und Plasmazellen in vielen Portalfeldern und bisweilen auch im Parenchym. Die zelluläre Infiltration beinhaltet ebenfalls zahlreiche Immunoblasten und Epitheloidzellen. Die Begrenzung der Portalfelder kann durchbrochen sein. Lukes und Tindle (81) weisen ferner auf gelegentliche massive Leberzellnekrosen in Verbindung mit der zellulären Infiltration der Portalfelder hin. Es ist anzunehmen, daß der Leberbefall häufig mit dem klinischen Befund der Hepatomegalie korreliert.

3. In 50 von 60 Fällen (83%) ist die Milz befallen. Präparate der Milz können zu Lebzeiten des Patienten von einer Splenektomie im Verlauf einer Probelaparotomie herstammen.

Frizzera (39) beschreibt die Milz makroskopisch als oft vergrößert. Nach Lukes und Tindle (81) bewegt sich die Splenomegalie bei 10 Fällen zwischen 340 und 1400 g mit einem Mittelwert von 840g. Bei der histologischen Untersuchung zeigt sich eine mäßige bis deutliche Vergrößerung der weißen Pulpa infolge einer starken Vermehrung von Immunoblasten und Plasmazellen sowie einer verschiedengradigen Gefäßproliferation, insbesondere in der Randzone der Follikel der weißen Pulpa. Häufig findet sich eine Eosinophilie, eine Vermehrung des Retikulins, gegebenenfalls eine perifollikuläre Fibrose und Ablagerungen amorphen, eosinophilen, interzellulären Materials.

In der roten Pulpa finden sich herdförmige Infiltrate von Plasmazellen, Immunoblasten und reichliche Hämosiderinablagerungen. Eine Infiltration -ähnlich der des Lymphknotens- findet sich ebenfalls in den Trabekeln.

Lukes (81) und Frizzera (39) beschreiben ferner die Autopsiebefunde der Milz. Es findet sich das typische zelluläre Infiltrat der IL, wobei die interstitiellen eosinophilen Ablagerungen und die Gefäßproliferation unterschiedliche Ausmaße haben können. Herdförmige Nekrosen sind zu sehen, nur selten jedoch größere Infarkte. Durch das Infiltrat wird die weiße Pulpa vergrößert, es können sich aber auch Fibrosen und Atrophien finden. Außerdem besteht eine deutliche Hämosiderose. Die rote Pulpa ist deutlich blutüberfüllt.

4. In 23 Fällen ist die Lunge befallen. In den Lungenbiopsien finden sich nach Frizzera (39) unscharf begrenzte zelluläre Infiltrate, die die Tendenz haben, zusammenzufließen. Innerhalb dieser Infiltrate ist die Struktur der Alveolen zu erkennen, die ihrerseits mit Immunoblasten gefüllt sind. Die Wände der Alveolen werden von hypertrophischen Pneumozyten gesäumt. Dazwischen eingestreut finden sich kleine Herde von Lymphozyten, sowie große Ablagerungen eosinophilen Materials, allerdings keine Gefäßläsionen.

Pope (107) erwähnt zwar in der Lungenbiopsie kleine, sich verzweigende Gefäße, die hier aber wesentlich seltener vorkommen als in Lymphknoten. Außerdem erwähnt er, daß die Alveolarsepten deutlich verdickt sind und zahlreiche Immunoblasten und Plasmazellen, weniger Lymphozyten und Histiozyten enthalten.

Zylak (167) beschreibt 2 Fälle mit Befall der Lunge. Er findet in den Lungenbiopsien in einem Fall ein Infiltrat der IL vorwiegend um kleine Bronchiolen und gelegentlich um Gefäße herum konzentriert, im anderen Fall ein ausgeprägtes diffuses interstitielles Infiltrat mit einer Destruktion der Wände kleiner Bronchien. Außerdem weist er auf das funktionelle Korrelat dieser Lungeninfiltrate bei der Lungenfunktionsdiagnostik hin.

Auch ein Beginn der IL mit einem Befall der Lunge soll möglich sein (107, evt. 83).

Goldstein (45) beschreibt einen Fall mit einer posit. Zytologie des Sputums und der Brochial-lavage-Flüssigkeit. In diesen Ausstrichen beschreibt er zahlreiche Immunoblasten vermischt mit polymorphkernigen Zellen, kleinen Lymphozyten und gelegentlich Plasmazellen und Eosinophilen.

Eine Infiltration der Pleura wird bei (96) histologisch nachgewiesen. In mehreren anderen Fällen kann anhand zytologischer Befunde des Pleuraexsudates eine solche vermutet werden.
Mehrfach finden sich Pleuraergüsse bei der IL (3 Fälle bei 156, ferner bei 119 und 96). Die Zytologie des Pleuraexudates zeigt (nach 156) Lymphozyten, Plasmazellen, Eosinophile, Histiozyten und schließlich Immunoblasten. Ferner können sich auch Erythrozyten finden (96). Mikrobielle Untersuchungen des Pleuraexsudates verlaufen negativ.

5. In 27 Fällen wird ein Befall der Haut nachgewiesen.

Frizzera (39) beschreibt herdförmige Infiltrate in den oberen und unteren Schichten der Dermis und seltener in der Subcutis. Oft erstreckt sich das Infiltrat bis zur Basalmembran der Epidermis, in welcher selbst allerdings keine Veränderungen gefunden werden. Die Infiltrate reichen von kleinen verstreuten Herden -vor allem um Blutgefäße oder Hautanhangsgebilde herum- bis zu größeren zusammenfließenden Herden. Die kleinen Herde bestehen vornehmlich aus Lymphozyten und Histiozyten, die großen zeigen weiterhin eine Proliferation von Immunoblasten und typischen dickwandigen Blutgefäßen.

Weissenburger (156) weist darauf hin, daß bei den kleinen perivaskulären Infiltraten Neutrophile auch in den Gefäßwänden gefunden werden.

Ausführlich beschäftigt sich Lessana-Leibowitsch (75) mit den Hautveränderungen, wobei sie besonders darauf hinweist, daß unabhängig vom klinischen Aspekt, sei es, daß es sich um knotige Hautveränderungen, sei es, daß es sich um diffuse makulo-papulöse Exantheme handele, das histologische Bild -wie oben beschrieben- stets gleichartig ist.

6. In 40 von 88 Fällen (45%) ist das Knochenmark infiltriert. Die Befunde von Sternalpunktionen und Beckenkammzylindern werden später ausführlich beschrieben. Hier finden die in vivo oder post mortem histologisch gesicherten Befunde Berücksichtigung:
Lukes und Tindle (81) beschreiben das Knochenmark mit unterschiedlichem Zellgehalt, jedoch stets mit einem mit amorphem, eosinophilem Material angefüllten Stroma.

Frizzera (39) erwähnt bei einem nicht behandeltem Patienten eine Vermehrung der Zellen mit kleinen Herden von Lymphozyten, während bei chemotherapeutisch behandelten Patienten das Mark eine Depression zeigt. Ferner findet er zelluläre Infiltrate von Lymphozyten, Immunoblasten und Plasmazellen, die in einigem Abstand von den knöchernen Trabekeln liegen und ein vermehrtes Netzwerk von Retikulinfasern zeigen.

7. In 8 Fällen findet sich ein Befall der Tonsillen.

Staindl(136) beschreibt den histologischen Befund einer befallenen Tonsilla palatina mit einer "Wucherung retikulärer Elemente", großen lymphoiden Zellen, einigen Plasmazellen und Eosinophilen. An der Oberfläche ist die Gaumenmandel geschwürig verändert. Ein solcher Tonsillenbefall zusammen mit einem Tonsillenulcus und einer Peritonsillitis wird auch von Hug (56) beschrieben.

8. In 14 Fällen findet sich ein Befall der Nieren.
Von mehreren Autoren (39,159) werden bei einem generalisierten Befall des Patienten mit der IL"disseminierte kleinherdige Infiltrate in den Nieren, besonders an der Mark-Rinden-Grenze" (159) beschrieben.
Wood (162) schildert eine Nephropathie bei zwei Patienten mit IL. In der Nierenbiopsie eines Patienten findet sich eine proliferative Läsion, die hauptsächlich die Mesangialzellen aller Glomeruli befällt. Dieser Patient zeigt auch eine nekrotisierende Arteriitis. Beim anderen sind solche Veränderungen licht-mikroskopisch nicht zu beobachten. Bei beiden finden sich in Immunfluoreszenz-und in elektronenmikroskopischen Studien immunglobulinhaltige Ablagerungen in den Glomeruli.

Nachtrag: Ein weiterer Fall einer Infiltration der Nieren mit progressiver Zerstörung des Parenchyms, der zu hochgradiger Niereninsuffizienz führte, wurde zwischenzeitlich beschrieben.
(Platzer E., R.v. Roemeling, e.a.: Klin. Wochenschrift (1981) 59:509-16)

9. Befälle des Nervensystems und der Hirn- und Rückenmarkshäute werden nur selten beschrieben:

Moore (95) schildert einen Fall mit leptomeningealen und cerebellaren Infiltraten, sowie mit einer Rückenmarkskompression. Eine Infiltration der Leptomeningen findet sich auch bei Malutke (106). Kessel (159) beschreibt einen Fall mit generalisierter Verbreitung der IL. Er erwähnt disseminierte, kleinherdige, meist perivaskuläre Infiltrate aus Lymphozyten, Immunoblasten und plasmazellulären Elementen, die auch die Gefäßwände selbst infiltrieren können. Diese Infiltrate finden sich in:

Dura mater und Leptomeninx, den plexus chorioidei, in beiden Großhirnhemisphären, in beiden Augen (in Chorioidea ,Conjunktiva, Sklera), im orbitalen Fett- und Bindegewebe und dem Fasciculus opticus, in der Neurohypophyse, der Hypophysenkapsel und im Endoneurium des Plexus brachialis.

10. Infiltrationen folgender weiterer Organe werden beschrieben:
Nebenniere (NNM(95) NNkapsel (159),2 Fälle bei (156))
Epicard (81)
Thymus (2 Fälle bei 81)
Gastro-Intestinal-Trakt (3 Fälle bei 81;Befall der Magenwand bei (46u.159),Jejunum, Ileum, Colon- und Rektumschleimhaut (bei 159),
Befall der lymphatischen Follikel im Darm, sowie ein von der IL abhängiger Polyp im Sigmoid bei (24)
Gallenblase (81)
Harnblase (2 Fälle bei (81))
Peripankreatisches Gewebe (39)
Pericard (1)
Schilddrüse (146,159)
Nierenbeckenschleimhaut (146,159)
Pankreas (4,159)
Hoden (159) , Nebenhoden (159)
Myocard (159)
Aortenadventitia (159)
Zungenschleimhaut (159)
Parotis (109)
Muskelbiopsie mit Infiltraten (in 2 Fällen bei 156, 1 Fall bei 132).

1.1.3. Der immunoblastischen Lymphadenopathie nahestehende Erkrankungen

1.1.3.1. Angioimmunoblastische Lymphadenopathie mit Dysproteinämie- Immunoblastische Lymphadenopathie - Lymphogranulomatosis X

Die Begriffe angioimmunoblastische Lymphadenopathie (AIL), immunoblastische Lymphadenopathie (IL) und Lymphogranulomatosis X (I entsprechen einander nicht vollständig.

Die Definition dieser Erkrankungen geschieht durch die histologische Kriterien, da es bis heute noch keine endgültige Erklärung der Patho genese gibt. Ein gemeinsames Kriterium bei allen ist das Fehlen von Reed-Sternberg-Zellen. Am engsten gefaßt ist die Definition für die "Immunoblastische Lymphadenopathie" nach Lukes und Tindle (43,81) :

1. Vollständiger Befall des Lymphknotens ohne verbleibende reaktive Follikel.
2. Deutliche Proliferation von Immunoblasten, Plasmazellvorstufen und Plasmazellen.
3. Proliferation von kleinen, sich verzweigenden Gefäßen mit verdickten, PAS-positiven Gefäßwänden.
4. Ablagerung von eosinophilem interzellulärem Material.

Ursprünglich hat Lukes 3 Typen der IL unterschieden.
Nach (27;62;89;90) sind dies:

Typ 1 mit Auslöschung der Lymphknotenstruktur, Gefäßproliferation und Proliferation von Lymphozyten, Immunoblasten und Plasmazellen. Sein histologisches Aussehen ähnelt dem M. Hodgkin, wenngleich keine Reed-Sternberg-Zellen zu finden sind.

Typ 2 ist gekennzeichnet durch eine Gefäßproliferation, Haufen von Epitheloidzellen, die vermischt sind mit Immunoblasten.

Typ 3 ,der durch eine stärkere Epitheloidzellproliferation gekenn - zeichnet ist, verbunden mit Immunoblasten und Plasmazellvorstufen. Dadurch wird die Lymphknotenstruktur ausgelöscht. Dieser Typ entspricht wohl dem lymphoepitheloidzelligen Lymphom (Lennert's Lymphom).

In seinen Veröffentlichungen (81;82) allerdings wird diese Einteilung der IL in 3 Typen von Lukes nicht mehr getroffen. Die IL wird nun anhand der bekannten Kriterien als ein einziges Krankheitsbild beschrieben.

Weiter gefaßt ist die Definition der "angioimmunoblastischen Lymphadenopathie mit Dysproteinämie" nach Frizzera, Moran und Rappaport (72). Ihre histologischen Kriterien sind (39,40):

1. Deutliche Proliferation kleiner Gefäße mit hyperplastischem Endothel.
2. Pleomorphes Infiltrat, das reich an Immunoblasten ist.
3. Deutliche diffuse Zerstörung der Lymphknotenstruktur, wobei aber in einigen Fällen unterschiedliche Formen "ausgebrannter" Keimzentren verbleiben können.

Unterschiede zur immunoblastischen Lymphadenopathie sind:

1. Die eosinophilen interzellulären Ablagerungen stellen nur ein fakultatives, jedoch kein obligates Kriterium bei der angioimmunoblastischen Lymphadenopathie dar (40).
2. Die Zerstörung der Lymphknotenstruktur muß nicht die gleiche Vollständigkeit wie bei der immunoblastischen Lymphadenopathie besitzen, da bei der angioimmunoblastischen Lymphadenopathie Keimzentren gefunden werden dürfen.

Noch weiterreichend ist die Definition der Lymphogranulomatosis X (72). Deren histologische Kriterien sind (f):

1. Vollkommene Zerstörung der Lymphknotenstruktur
2. Fehlen aktiver Keimzentren
3. Starke Vermehrung epitheloider Venolen. Diese besitzen ein hohes Endothel und PAS-positive Basalmembranen.

Als zelluläre Elemente finden sich in den betroffenen Lymphknoten Plasmazellen, Plasmazellvorstufen bis zu Immunoblasten, aber auch Eosinophile und Epitheloidzellen.
Gelegentlich finden sich kleine, regressiv veränderte, "ausgebrannte" Keimzentren.
Im Gegensatz zu Frizzera e.a. ist die Dysproteinämie, die bei der AILD sogar als Bestandteil des Namens genannt wird (40), kein obligates Kriterium.
Lennert rechnet der L.X auch einen Teil der Fälle, die er ursprünglich "epitheloidzellige Lymphogranulomatose" (74) nannte, zu. Das sind diejenigen Fälle, bei denen Sternberg-Zellen sicher fehlen (73). Diese Fälle könnten dem "lymphoepitheloidzelligen Lymphom" (Lennert's Lymphom) nach Burke und Butler (14) entsprechen.
Das Zellbild der L.X kann erhebliche Unterschiede zeigen. So teilt Lennert (f) sie neuerdings entsprechend ihrer zellulären Zusammensetzung in 5 verschiedene Typen ein :
(In Klammern wird hinter der Bezeichnung die relative Häufigkeit des einzelnen Typs angegeben.)

1. Immunoblastenreicher Typ (14,0%)
2. Plasmazellenreicher Typ (16,3%)
3. Gemischtzelliger Typ (40,7%)
4. Epitheloidzellreicher Typ (22.7%)
5. Lymphozytenreicher Typ (6,4%).

Diese Typen zeigen klinisch nur geringe Unterschiede, sodaß Lennert ihre Zusammenfassung unter dem Begriff Lymphogranulomatosis X für voll gerechtfertigt hält (f, S.1119).

Deutlich muß nach Lennert allerdings die sog. "Hyperimmunreaktion" von der L.X unterschieden werden. Deren histologische Kriterien sind (f):

1. Partiell noch erhaltene Lymphknotenarchitektur,
2. Vorhandensein von aktiven Keimzentren,
3. nur herdförmige Venolenvermehrung.

Dazu kommen bedeutsame Unterschiede des klinischen Bildes von der Lymphogranulomatosis X :

1. Das Erkrankungsalter der "Hyperimmunreaktion" beträgt im Durchschnitt nur 49 Jahre, liegt also deutlich unter dem der L.X . Ferner sind im Gegensatz zur L.X Frauen häufiger als Männer betroffen.
2. Die Erkrankung ist bei der Hyperimmunreaktion weniger weit ausgebreitet: nur 46% generalisierte Lymphknotenschwellungen, 27% Splenomegalien, 24% Hepatomegalien. Auch Hauterscheinungen und Tonsillenbefalll sind seltener, ebenso Veränderungen des Blutes (Sturzsenkung, Lymphopenie).
3. Weiter ist die Prognose der Hyperimmunreaktion wesentlich günstiger, ebenso die Rate der Remissionen.

Dies alles zeigt, daß die Hyperimmunreaktion ein eigenständiges Krankheitsbild aus histopathologischer wie aus klinischer Sicht ist, das deutlich leichter verläuft als die L.X . Allerdings führt Lennert auch vier Fälle an, bei denen eine Hyperimmunreaktion in eine L.X übergehen kann, also möglicherweise ein uncharakteristisches Vorstadium darstellt.

Wenn Lennert ursprünglich als Synonym für Lymphogranulomatosis X den englischen Begriff immunoblastische Lymphadenopathie gebrauchte (111), so ist dies nicht die exakte Wiedergabe des deutschen Begriffs; eher noch könnte man "angioimmunoblastische Lymphadenopathie" sagen, denn bei dieser sind die histologischen Unterschiede nicht so groß, doch auch diese "Übersetzung" würde den wirklichen Inhalt nicht exakt wiedergeben.

ennert selbst weist in einem Briefwechsel mit Donhuijsen (26,72),
euerdings wieder (f) darauf hin, daß bezüglich des Umfanges
er von den Definitionen der einzelnen Begriffe erfaßten Krank-
eitsbilder folgende zunehmende Reihenfolge besteht
vgl. Darstellung 1) :

mmunoblastische L. angioimmunoblastische L. Lymphogranulomatosis X

(f) H.Knecht, K.Lennert
Vorgeschichte und klinisches Bild der Lymphogranulomatosis X (einschließlich (angio)immunoblastischer Lymphadenopathie)
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 111, 1108-1121 (1981)

H.Knecht, K.Lennert
Verlauf, Therapie und maligne Transformation der Lymphogranulomatosis X (einschließlich (angio)immunoblastische Lymphadenopathie)
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 111, 1122-1130 (1981)

Darstellung 1: Kriterien der IL, AILD und L.X

	IL	AILD	L.X
	immunoblastische Lymphadenopathie	angioimmunoblastische Lymphadenopathie mit Dysproteinämie	Lymphogranulomatosis X
	Lukes, Tindle	Frizzera, Moran, Rappaport	Radaszkiewicz, Lennert
	(81)	(40)	(111, f)
Histologische Kriterien:			
1. Vollständiger Befall des Lymphknotens, Zerstörung der Lymphknotenstruktur	+	+	+
2. Proliferation von Immunoblasten, Plasmazellvorstufen, Plasmazellen	+	+	(+)
3. Proliferation von Gefäßen mit verdicktem Endothel	+	+	+
4. Ablagerungen eosinophilen, amorphen, interzellulären Materials	+	fakultativ	-
5. Fehlen diagnostischer Reed-Sternbergzellen	+	+	+
6. keine aktiven Keimzentren	+	+	+
7. keine ausgebrannten Keimzentren	+	-	-
Klinische Kriterien:			
8. Dysproteinämie obligat	-	+	-

1.1.3.2. Weitere der IL ähnliche Erkrankungen
(vgl. Darstellung 2)

Delsol e.a. treffen eine andere Einteilung unter dem Oberbegriff der "pseudo-lymphomatösen Adenopathie mit Dysimmunität" (ADPL). Sie unterscheiden zwei Formen:
Typ I, eine immunoblasten- und plasmazellenreiche Form (22) und
Typ II, eine epitheloidzellreiche Form (23).

Unter dem Begriff "Dysimmunität" will Delsol nicht nur einen Hinweis auf Veränderungen im immunologischen System in der Folge der Adenopathie, sondern auch einen Hinweis auf den möglichen Ursprung der Erkrankung verstanden wissen.
Nicht selten nämlich steht das Auftreten der Erkrankung mit einem hyperimmunisatorischen Geschehen, z.B. Allergien gegen Medikamente oder kurz vorher aufgetretenen Infektionen in Verbindung.

Histologisch kann man 3 Untergruppen der immunoblasten- und plasmazellenreichen Form (Typ I) unterscheiden. Die Darstellung der Histologie bezieht sich im folgenden auf die Untersuchung von Lymphknoten, da die dort vorgefundenen Veränderungen am charakteristischsten sind.

a. Adenopathie mit Vorherrschen der Immunoblasten:
- Die Struktur des Lymphknoten kann völlig oder auch nur teilweise zerstört sein. Manchmal bleiben einige deformierte Follikel zurück, die PAS-positives interstitielles Material enthalten können. Die Randsinus sind erhalten, auch wenn das perinoduläre Gewebe infiltriert ist.
- Eine polymorphe Proliferation aus Lymphozyten, Immunoblasten, Plasmazellen, Granulozyten und histiozytären Elementen beherrscht das zytologische Bild.
- In den meisten Fällen fällt eine Proliferation von verzweigten Gefäßen auf, deren Endothel verdickt und deren Basalmembran teilweise hyalinisiert ist.

b. Polymorphe, aber immunoblastenreiche Adenopathie:
- Völlige Zerstörung der Lymphknotenstruktur mit Infiltration des perinodulären Gewebes unter Erhaltung der Randsinus.
- Vorherrschen der Immunoblasten, die mit einigen Plasmazellen und Lymphozyten vermischt sind.

Darstellung 2:

Der immunoblastischen Lymphadenopathie nahestehende Erkrankungen

Obligate Kriterien der IL	IL	ADPL Typ Ia	ADPL Typ Ib	ADPL Typ Ic	ADPL Typ II	chron.pluripotentielles, immunproliferatives Syndrom	diffuse Sarkomatose m.plasmozytärer Differenzierung u. autoimmunol. hämolyt.Anämie	schnell verlaufende Auszehrungskrankheit	foudroyant verlaufende lymphoplasmazelluläre Lymphadenopathie
		Delsol e.a..	Delsol e.a.	Delsol e.a.	Delsol e.a.	Westerhausen, Gehlert	Flandrin e.a.	Haferkamp e.a.	Bartels, Stein
		22	22	22	23	160	35,108	49	7
1.Vollständige Zerstörung der Lymphknotenstruktur	+	fakultativ	+	-	+	?	+	?	?
2.Proliferation von Immunoblasten,Plasmazellvorstufen u. Plasmazellen	+	+	+	+	-	+	+	+	+
3.Proliferation von Gefäßen m. verdicktem Endothel	+	+	fakultativ	+	fakultativ	?	+	+	?
4.Ablagerung interzellulären,amorphen,PAS-pos. Materials	+	fakultativ	fakultativ	fakultativ	+	?	-	?	?
Besonderheiten:			Epitheloidzellhaufen vereinzelt eosinophile Nekrosen	diffuse Plasmazellvermehrung geringe Zahl v. Immunoblasten stellenweise viele Epitheloidzellen	bes.viele Epitheloidzellen	"diffuse Reticulumzellwucherung" (≙ Immunoblasten) "granulomatöse Anordnung"	nach Lennert: ≙ extramedulläres Plasmozytom (111) nach Flandrin ≙ AIL (33,34)	nur in der Autopsie Nekrosen	nur wenige, ungenügende Angaben
Beurteilung der Übereinstimmung mit der IL:		teilweise	teilweise	entspricht eher der AIL	entspricht tlw. Lennert's Lymphom	fraglich	nach Flandrin der AIL entsprechend	fraglich	nicht beurteilbar aufgrund mangelnder Angaben

- Vereinzelt eosinophile Nekrosen.
- Unregelmäßige Haufen von Epitheloidzellen.
- Stellenweise intensive Gefäßproliferation.

c. Adenopathie mit Vorherrschen der Plasmazellen:
- Teilweise Zerstörung der Lymphknotenarchitektur mit Persistieren einiger Keimzentren.
- Diffuse Vermehrung von Plasmazellen.
- Stellenweise zahlreiche histiozytäre Elemente.
- Gefäßproliferation, vorwiegend in der parakortikalen Zone.

Bei keiner der 3 Formen des Typs I sind die für den M.Hodgkin charakteristischen Sternbergzellen nachzuweisen.

Die klinische Symptomatik des Typs I der ADPL entspricht der der IL.

Histologisch ist vor allem die Adenopathie mit Vorherrschen der Immunoblasten (Typ Ia) der IL ähnlich. Unterschiede bestehen in:

1. Die völlige Zerstörung der Lymphknotenstruktur ist nicht obligat.
2. Interzelluläre Ablagerungen PAS-positiven Materials kommen nur in einigen Fällen und bei diesen nur innerhalb der Reste von Follikeln vor.

Die zweite Untergruppe, die polymorphe, aber immunoblastenreiche Adenopathie zeigt im Unterschied zur IL nur stellenweise eine intensive Gefäßproliferation, dafür aber unregelmäßige Epitheloidzellhaufen.

Die dritte Untergruppe, die Adenopathie mit Vorherrschen der Plasmazellen, unterscheidet sich von der IL durch die nur teilweise Zerstörung der Lymphknotenstruktur und der geringen Zahl von Immunoblasten.

Aus den genannten histologischen Kriterien kann man schließen, daß der Begriff ADPL Typ I weiter gefaßt ist als der der IL. Er entspricht wohl eher dem der AIL.
Delsol rechnet der ADPL auch folgende Erkrankungen zu:
- diffuse Sarkomatose mit plasmozytärer Differenzierung nach Flandrin
- das extramedulläre Plasmozytom nach Forster
- das chronische pluripotentielle immunproliferative Syndrom nach Westerhausen und Oehlert.

Als Typ II der ADPL bezeichnet Delsol die epitheloidzellreiche Lymphadenopathie. Klinisch ähnelt diese dem Typ I, aber zeigt häufiger Züge eines malignen Lymphoms. Außerdem finden sich nicht selten Lokalisationen im Nasen-Rachen-Raum.

Histologisch zeigen die Lymphknoten folgende Veränderungen:
- Vollständige Zerstörung der Lymphknotenstruktur.
- Geringgradige Gefäßproliferation in einigen Fällen.
- Interstitielle und vaskuläre Hyalinose.
- Besonderer Reichtum an Epitheloidzellen, die über die anderen Zellen (Lymphozyten, Immunoblasten, Plasmazellen und einige atypische Zellen) dominieren.

Der epitheloidzellreiche Typ II entspricht in der Literatur folgenden Erkrankungen:
- dem Typ III der IL nach dem älteren, von Lukes mittlerweile verlassenen Klassifizierungsschema.
- dem lymphoepitheloidzelligen Lymphom (Lennert's Lymphom) nach Burke und Butler (14), das denjenigen Fällen der "Lymphogranulomatose mit konstant hohem Epitheloidzellgehalt" (nach Lennert (74)) entspricht, bei denen die Reed-Sternberg-Zellen sicher fehlen.

b. Das "chronische pluripotentielle immunproliferative Syndrom" nach Westerhausen und Oehlert (160) zeigt auffallende klinische Ähnlichkeiten mit der immunoblastischen Lymphadenopathie.

Von mehreren Autoren wurde die Frage diskutiert, ob es zur IL zu rechnen sei: Nach Lennert (111) kann man es möglicherweise zur Lymphogranulomatosis X rechnen, während Frizzera und Mitarbeiter (39;40), sowie Lukes und Tindle (81) Unterschiede zur angioimmunoblastischen bzw. immunoblastischen Lymphadenopathie betonen.

Morphologische Befunde sind:
1. Infiltrate mit den verschiedenen Zellen des Immunsystems, besonders Lymphozyten, Immunoblasten und Plasmazellen, in granulomatöser Anordnung.
   Infiltriert werden können Milz, Leber, Knochenmark, Lymphknoten, Pleura, Lunge, Magenschleimhaut und Peritoneum.

2. Das Knochenmark zeigt auffällig viel Lymphozyten, gelegentlich auch Plasmazellen.
3. Bei der Untersuchung von Leberbiopsien wird häufig eine reaktive granulomatöse Hepatitis diagnostiziert, mit einer diffusen Aktivierung der KÖS und lymphozytären Infiltraten der Periportalfelder.
4. In der Milz sind die Plasmazellen vermehrt und das KÖS allgemein aktiviert. Auch hier werden granulomatöse Veränderungen beschrieben.
5. In den Lymphknoten wurde eine "tumoröse Retikulumzellwucherung" beschrieben, bei der es sich wahrscheinlich um eine diffuse Infiltration mit lymphatischen Zellen und Immunoblasten handeln dürfte.

Diese Befunde zeigen eine starke Ähnlichkeit mit den Befunden der immunoblastischen Lymphadenopathie:
- Proliferation und Infiltration mit Lymphozyten, Immunoblasten und Plasmazellen.
- Die betroffenen Organe entsprechen den bei der IL befallenen.

Auch klinisch besteht eine große Ähnlichkeit, denn das chronische pluripotentielle immunproliferative Syndrom zeigt dieselbe Allgemeinsymptomatik (einschl. hämatolog. und immunolog.Befunde) wie die IL.

Dennoch können die unter dem Begriff chronisches pluripotentielles immunproliferatives Syndrom beschriebenen Fälle nicht vollständig mit der immunoblastischen Lymphadenopathie zur Deckung gebracht werden, da vor allem im histologischen Bild bedeutsame Unterschiede bestehen:
1. Es wird keine hervorstechende Gefäßproliferation erwähnt.
2. Es werden keine eosinophilen interzellulären Ablagerungen angeführt.
3. Die Lymphknoten sind nur gelegentlich befallen und vergrößert.

Inwieweit die unter dem Begriff "chronisches pluripotentielles Immunproliferatives Syndrom" beschriebenen Fälle eine eigene Krankheitsentität darstellen oder welchen anderen Erkrankungen sie zuzuordnen sind, ist bislang nicht geklärt.

c. Flandrin und Preud'homme beschreiben 1972 erstmals ein Krankheitsbild unter der Bezeichnung "diffuse Sarkomatose mit plasmozytärer Differenzierung und autoimmunologischer hämolytischer Anämie" (35,108).

Als histologische Kriterien geben sie an:
- vollständige Auslöschung der normalen Struktur des Lymphknotens durch eine zelluläre Infiltration, Befall und Überschreiten der Kapsel mit Infiltration in das umgebende Fettgewebe.
- Teilweise große, oft mehrkernige Zellen, die sich deutlich von Reed-Sternberg-Zellen unterscheiden.
- Desorganisation der normalen retikulären Grundstruktur.

In späteren Veröffentlichungen (33,34) ordnet Flandrin diese Fälle zusammen mit weiteren der angioimmunoblastischen Lymphadenopathie zu. Er betont, daß alle histologischen Kriterien der angioimmunoblastischen Lymphadenopathie erfüllt seien (34) :
- Diffuse Auslöschung der Lymphknotenstruktur.
- Reichtum an kleinen Gefäßen.
- Hervorstechende Proliferation pleomorpher lymphoider Zellen, Lymphozyten, Plasmazellen und Immunoblasten.

Klinisch unterscheiden sich die beschriebenen Fälle durch eine stärkere Ausprägung und ein häufigeres Auftreten der immunologischen Symptome.
Außerdem findet sich keine Vergrößerung mediastinaler Lymphknoten.

Flandrin führt diese Unterschiede auf zwei Faktoren zurück:
1. Späterer Beginn der Therapie und damit mehr Zeit zur vollständigeren Ausprägung der Symptomatik.

2. Unterschiedliche histologische Kriterien bei der Auswahl der Fälle bei verschiedenen Studien, z.B. erachtet er die diffuse Auslöschung der Lymphknotenstruktur als unverzichtbares Kriterium, während die interzellulären eosinophilen Ablagerungen von ihm nicht zu den diagnostischen Kriterien gerechnet werden.

Wenngleich die "diffuse Sarkomatose mit plasmozytärer Differenzierung und autoimmunologischer hämolytischer Anämie " von Lennert (111) eher zum "extramedullären Plasmozytom" mit leukämischem Blutbild und Dysproteinämie nach Forster und Moeschlin (36) gerechnet wird, so kann man doch - den neueren Veröffentlichungen von Flandrin folgend (33,34) - die von ihm beschriebenen Fälle der immunoblastischen Lymphadenopathie zurechnen. Hier zeigt es sich, daß die in einer früheren Veröffentlichung beschriebenen histologischen Züge einer Erkrankung noch zu unpräzise waren, um eine genaue Unterscheidung zwischen verschiedenen Krankheiten zu ermöglichen, während bei einer neuerlichen Untersuchung derselben histologischen Schnitte unter neuen Gesichtspunkten die genauere Klassifizierung nach einem neuen Klassifizierungsmodell ermöglicht wird.

Von Haferkamp e.a. werden 3 Fälle einer "schnell verlaufenden Auszehrungskrankheit mit generalisierter Lymphadenopathie, Hautbeteiligung und interstitieller Lungeninfiltration" beschrieben (49).

Die 3 Patienten im 6.-8. Dezennium zeigten eine ähnliche klinische Symptomatik wie bei einer immunoblastischen Lymphadenopathie.

Bei allen 3 Patienten führte die Erkrankung trotz therapeutischer Versuche mit Antibiotika, Kortikoiden und Zytostatika in einem dramatischen Verlauf zur Auszehrung und schließlich zum Tod unter hohem Fieber und Pneumonie.

Histologisch wird in den Lymphknotenbiopsien, wie auch in den Tonsillen und im lymphatischen Gewebe des Darms folgende Veränderung gefunden:

- Vorherrschende diffuse lymphatische Hyperplasie .
- Hyperplasie von Venolen.
- Infiltration mit Plasmazellen, ferner mit Immunoblasten und Eosinophilen.
- In der Autopsie auch Nekrosen.

Befallen wurden u.a. Lymphknoten, Tonsillen, Peyer'sche Plaques, Milz, Leber, Nieren, Haut, Knochenmark und Lungen.

Der wiederholt negativ ausgefallene Tine-Test, sowie funktionell-zytologische Untersuchungen in einem Fall, weisen auf eine Insuffizienz im zellulären Immunsystem hin.

Von den histologischen Kriterien der IL werden folgende erfüllt:

1. Infiltration mit Lymphozyten, Immunoblasten und Plasmazellen.
2. Gefäßproliferation.

Über die Vollständigkeit der Obliteration der Lymphknotenstruktur sowie über eosinophile interzelluläre Ablagerungen finden sich keine genauen Angaben.

Das läßt den Schluß zu, daß diese Erkrankung wohl mit der AIL nach Frizzera (40) und der Lymphogranulomatosis X nach Lennert (111) identisch ist, inwieweit die Definition der IL sicher erfüllt wird, kann man nicht genau sagen.

e. Bartels, Stein e.a. berichten über eine "foudroyant verlaufende lymphoplasmazelluläre Lymphadenopathie mit Hypergammaglobulinämie" (7).

Es tritt bei diesen Patienten eine Lymphknotenschwellung auf, die von einer meist polyklonalen Erhöhung der Gammaglobuline, seltener von einer monoklonalen Gammopathie begleitet ist.
Histologisch findet sich in den Lymphknoten eine Proliferation von lymphoiden Zellen, Immunoblasten und Plasmoblasten, im Blut ein Bild wie bei lymphatischer Plasmazellenleukämie. In dem sehr knapp gehaltenen Bericht über einen Kongreßvortrag werden folgende histologischen Kriterien der IL nicht angeführt:
- Gefäßproliferation
- Ablagerung eosinophilen interzellulären Materials
- diffuse Zerstörung der Lymphknotenstruktur.

Es kann daher nicht sicher entschieden werden, ob es sich bei der "foudroyant verlaufenden lymphoplasmazellulären Lymphadenopathie mit Hypergammaglobulinämie" um eine IL handelt oder nicht.

.1.4.
ie Differentialdiagnose der immunoblastischen Lymphadenopathie

olgende Erkrankungen müssen zur Differentialdiagnose der immuno-
lastischen Lymphadenopathie berücksichtigt werden:
vgl. Darstellung 3, S.56-58)
. Maligne Lymphknotenerkrankungen:
- Morbus Hodgkin
- T-Zonen-Lymphom
- Immunoblastisches Sarkom
- Lennert's Lymphom
- Kaposi's Sarkom
- Gammakettenkrankheit
- extramedulläres Plasmozytom

. Benigne Lymphknotenerkrankungen:
- Lymphadenitis bei infektiöser Mononukleose
- Postvakzinale Lymphadenitis
- Lymphknotentoxoplasmose
- syphilitische Lymphadenitis
- dermatopathische Lymphadenitis
- Lymphadenitis beim systemischen Lupus erythematodes
- hydantoininduziertes Pseudolymphom
- Castleman's Tumor

1.1.4.1. Maligne Erkrankungen

Differentialdiagnose zum M. Hodgkin

Grundsätzliche morphologische Kriterien des M.Hodgkin sind:(62;73)

1. Das Auftreten der diagnostischen Reed-Sternberg-Zellen.
Diese sind groß und besitzen gewöhnlich 2 oder mehrere Kerne,
evt. auch nur 1 Kern, der aber dann mehrfach gelappt sein muß.
Nahe der Kernmembran ist das Chromatin kondensiert, sodaß die
Kernmembran ein verdichtetes Aussehen erhält. Die Kerne enthalten
mind. 2 große runde eosinophile Nukleolen, die von einer hellen
Zone umgeben sind.
Das Zytoplasma ist reichlich und färbt sich pyroninophil und
mäßig basophil an. Außerdem ist es erforderlich, daß diese
Sternbergzellen in einer zellulären Umgebung auftreten, die zu
einem der histologischen Typen des M.Hodgkin gehört.

Sind alle diese Kriterien erfüllt, so kann man von für den M.Hodgkin diagnostischen Reed-Sternberg-Zellen sprechen.
Die Reed-Sternberg-Zellen entwickeln sich aus den sog. Hodgkin-Zellen, die einkernig und Immunoblasten nicht unähnlich sind.

2. Der M.Hodgkin zeigt eine von Fall zu Fall wechselnde bunte Zytologie. Stets sind neben den Reed-Sternberg-Zellen auch Lymphozyten und Retikulumzellen, gelegentlich auch Epitheloidzellen in kleinen Haufen vorhanden.
In wechselnder Zahl können eosinophile und neutrophile Granulozyten und Plasmazellen vorhanden sein.

In unterschiedlichem Ausmaß besteht eine Tendenz zur Vernarbung bzw. zur Nekrotisierung.

Histologisch unterscheidet man vier Formen des M.Hodgkin (nach Lukes) (62;73) :
1. Die lymphozytenreiche Form, die relativ selten auftritt, meist lokalisiert ist und oft Epitheloidzellen zeigt. Vernarbungen und Nekrosen finden sich nicht. Die Prognose dieser Form ist relativ g

2. Die nodulär-sklerosierende Form bevorzugt am ehesten von allen Formen junge Erwachsene, sie geht meist vom Mediastinum aus.
Diese Form hat eine starke Tendenz zur Vernarbung und zu Nekrosen, wobei zellreiche Gebiete knotenförmig und abgegrenzt zurückbleiben Es finden sich eosinophile und neutrophile Granulozyten, während die Zahl der Lymphozyten vermindert ist. Die Prognose ist schlecht als beim lymphozytenreichen Typ.

3. Der Mischtyp zeigt Charakteristika aller anderen Formen, er beginnt meist im 6. Lebensjahrzehnt und befällt zuerst cervicale und abdominelle Lymphknoten. Seine Prognose ist schlechter als die der vorhergehenden.

4. Die lymphozytenarme Form beginnt oft im 7. Lebensjahrzehnt und fällt meist zuerst die abdominellen Lymphknoten. Bei ihr ist die Lymphozytenzahl stark verringert zugunsten der vermehrten Retikulu zellen und Reed-Sternberg-Zellen. Ihre Prognose ist schlechter al die der anderen.

Man nimmt an (62), daß eine kontinuierliche Entwicklung vom lymphozytenreichen über den mischzelligen zum lymphozytenarmen Typ vorliegt, verbunden mit einer Abnahme der Lymphozytenzahl und einer Zunahme der Reed-Sternberg-Zellen. Allein der nodulär-sklerosierende Typ soll eine eigene Form darstellen.

Häufig wird bei Vorliegen einer Immunoblastischen Lymphadenopathie zuerst die Diagnose M.Hodgkin gestellt. Dies zeigt an, daß Verwechslungen leicht möglich sind. Solche können insbesondere auftreten mit dem gemischtzelligen Typ, gelegentlich auch mit einer zellreichen Form des nodulär-sklerosierenden Typs (139).
Ursache dafür ist:

- Das Auftreten von mehrfach gelappten oder sogar zweikernigen Immunoblasten, die starke Ähnlichkeit mit Reed-Sternberg-Zellen besitzen können (115,138).
- Ein buntes Zellbild bei der IL, insbesondere wenn die Zahl der Eosinophilen vermehrt ist.
- Immunoblasten können starke Ähnlichkeit mit Hodgkin-Zellen haben (27;139).
- Vollständige Alteration der Lymphknotenstruktur bei der IL durch das pleomorphe Infiltrat.
- In fortgeschrittenen Stadien der AIL werden zelluläre Entleerungen und Fibrosen beobachtet (40).
- Die klinische Symptomatik der IL kann der des M.Hodgkin sehr ähnlich sein.

Zur Unterscheidung zwischen IL und M.Hodgkin dienen

1. Bei der IL fehlen die diagnostischen Reed-Sternberg-Zellen. Diesen ähnelnde Immunoblasten besitzen basophile Nukleoli im Gegensatz zu eosinophilen Nukleoli diagnostischer Reed-Sternberg-Zellen (64;81).
2. Beim M.Hodgkin fehlt die Proliferation postkapillärer Venolen (64;115;138;139).
3. Im Unterschied zur zellreichen Form des nodulär-sklerosierenden Typs des M.Hodgkin fehlen die sog. Lakunarzellen und das im Polarisationsmikroskop doppeltbrechende Kollagen (139).
4. Beim M.Hodgkin sind die Immunoblasten selten oder fehlen ganz (115).
5. Beim M.Hodgkin soll eine polyklonale Erhöhung von Immunglobulinen im peripheren Blut fehlen (138).

Bislang wurde ein einziger Fall beschrieben, bei welchem sich ein M.Hodgkin aus einer IL entwickelt haben soll (164). Vorausgesetzt daß es sich hier wirklich um einen echten M.Hodgkin handelt, ist diese neoplastische Entartung einer IL doch zumindest eine große Seltenheit.

Da die immunoblastische Lymphadenopathie eine nicht-neoplastische Erkrankung darstellt und deshalb prognostische und therapeutische Unterschiede zum M.Hodgkin bestehen, ist auf eine exakte Differentialdiagnose besonderer Wert zu legen.

b. Differentialdiagnose zum T-Zonen-Lymphom

Beim T-Zonen-Lymphom handelt es sich um eine neoplastische Proliferation im Bereich der T-Zone des Lymphknotens (71). Follikel bzw. deren Reste werden oftmals dazwischen gefunden. Wenngleich auch der Eindruck entstehen konnte, daß es sich beim T-Zonen-Lymphom um eine polyklonale Proliferation handele, die mit der Lymphogranulomatosis X bzw. mit der immunoblastischen Lymphadenopathie identisch sei (26;76), so wird doch vom Erstbeschreiber des T-Zonen-Lymphoms der monoklonale und neoplastische Charakter des Tumors betont (72).
Die eigentlichen neoplastisch proliferierenden Zellen sind T-Lymphozyten.

Das T-Zonen-Lymphom macht ca. 1 % der Non-Hodgkin-Lymphome aus. Männer und Frauen werden etwa gleich häufig betroffen, die meisten Patienten sind zwischen 40 und 70 Jahre alt. Klinisch zeigt es ähnliche Symptome wie die immunoblastische Lymphadenopathie(71)

Die histologischen Kennzeichen des T-Zonen-Lymphoms sind (71) :

1. In unterschiedlicher Häufigkeit erhaltene Follikel oder Follikelreste.
2. Starke Vermehrung epitheloider Venolen im interfollikulären Gewebe.
3. Eine relativ monoton erscheinende Zellproliferation mit gewissen noch polymorphen Zügen und häufigen Mitosen. Zu den proliferierenden Zellen gehören:

a. Die eigentlich neoplastischen Lymphozyten, die aufgrund von immunologischen Untersuchungen als T-Lymphozyten identifiziert werden. Morphologisch sind diese Zellen stets größer als normale Lymphozyten, in der Giemsa-Färbung kann ihr Zytoplasma nicht klar abgegrenzt werden. Die Zellen zeigen noch einen beachtlichen Pleomorphismus.

b. 5-10% der Lymphozyten sind große Blasten mit großen ovalen Kernen und großen zentralen graugefärbten Nukleoli. Ihr Zytoplasma ist mäßig basophil.
Gelegentlich bilden diese Blasten mehrkernige Riesenzellen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Reed-Sternberg-Zellen besitzen. Allerdings ist deren Kern nicht so hell wie beim echten M.Hodgkin.

c. Gelegentlich T-assoziierte Plasmazellen in geringer Zahl.

d. Interdigitierende Retikulumzellen, die einen charakteristischen Kern mit tiefen Einbuchtungen besitzen. Diese stehen nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen in engem Kontakt mit den T-Lymphozyten und gelegentlich auch mit den T-assoziierten Plasmazellen. Eine Erklärung für diesen Befund existiert bislang noch nicht.

e. Oft finden sich in ebenfalls unterschiedlichem Ausmaß Eosinophile unter den proliferierenden Zellen. Manchmal ist mit der Eosinophilie eine Vermehrung der Mastzellen verbunden.

f. In seltenen Fällen werden kleine herdförmige Proliferationen von Epitheloidzellen beobachtet.

g. Weitere diagnostische Kriterien sind

h. Das Knochenmark wird -bis auf Endstadien- nicht infiltriert.

i. Das Blutbild ist nicht leukämisch.

Histologisch wird das T-Zonen-Lymphom zu den Lymphomen niedriger Malignität gerechnet.

Bei Kontrollbiopsien kann man in vielen Fällen eine zunehmende Anaplasie der Lymphozyten feststellen. Sowohl die Zellen selbst, als auch ihre Nukleoli, nehmen an Größe zu. Schließlich findet man ein monotones Bild von Blasten mit großen Nukleoli. Dieses könnte dem immunoblastischen Sarkom vom T-Zell-Typ entsprechen (72).

Verwechslungen des T-Zonen-Lymphoms mit der Immunoblastischen Lymphadenopathie sind aufgrund der hohen Zahl an epitheloiden Venolen möglich. Die in einigen Fällen des T-Zonen-Lymphoms aufgetretene Eosinophilie findet sich ebenfalls bei der IL.

Die histologische Differentialdiagnose zur IL beruht auf (71;90;138;139):

1. Dem relativ monotonen Bild der T-Lymphozytenproliferation beim T-Zonen-Lymphom. Bei der IL ist ein polymorphes Bild mit Immunoblasten, Plasmazellvorstufen und Plasmazellen zu finden.
2. Bei der IL ist die vollständige Alteration der Lymphknotenstruktur ein diagnostisches Kriterium, während die Proliferation beim T-Zonen-Lymphom auf den interfollikulären Raum beschränkt ist.
3. Im Rahmen des T-Zonen-Lymphoms werden keine ausgeprägten Ablagerungen eosinophilen Materials erwähnt.

Lennert (71) weist darauf hin, daß sich in zwei Fällen ein T-Zonen-Lymphom aus einer Lymphogranulomatosis X entwickelt hat. In einem Fall wurde zuerst das Bild einer plasmazellarmen Lymphogranulomatosis X mit zahlreichen Epitheloidzellen gefunden, bei einer späteren Lymphknotenuntersuchung fand sich dann das relativ monotone T-Zonen-Lymphom. In einem zweiten Fall konnte in drei Biopsien, die in zweiwöchigen Abständen durchgeführt wurden, die Entwicklung eines T-Zonen-Lymphoms aus einer Lymphogranulomatosis X verfolgt werden.

Da einerseits die Entwicklung aus einer immunoblastischen Lymphadenopathie, zum anderen die Entwicklung hin zu einem Lymphom höheren Malignitätsgrades, vermutlich einem Immunoblastischen Sarkom des T-Zell-Typs, beobachtet wurde, wäre es nicht ungerechtfertigt, anzunehmen, daß sich hier ein gradueller Übergang von einer nichtneoplastischen, hyperreaktiven Erkrankung (der immunoblastischen Lymphadenopathie) zu einer neoplastischen Erkrankung hohen Malignitätsgrades (dem IBS) morphologisch beobachtbar vollziehen kann.

Differentialdiagnose zum Immunoblastischen Sarkom (IBS) :

Lukes und Collins (79;80) definieren das IBS als ein Lymphom aus transformierten Lymphozyten entweder des B- oder des T-Zell-Typs.
Morphologisch ist das IBS durch eine monomorphe Proliferation von Immunoblasten, die den Lymphknoten herdförmig, teilweise oder vollständig befallen kann, charakterisiert.

Nur durch spezielle immunologische Techniken ist es möglich, die B- und T-Zellen zu unterscheiden. Trotzdem gibt es einige morphologische Hinweise auf den B- oder T-Zell-Charakter des IBS: Beim IBS vom B-Zell-Typ finden sich Zellen mit plasmozytoiden Zügen, während beim T-Zell-Typ solche völlig fehlen.

Vom IBS können einzelne Lymphknoten befallen sein, meist aber ist die Krankheit generalisiert. Neben dem Befall von Lymphknoten wird in der Literatur auch ein Befall von Leber, Milz, Knochenmark, Lunge, Gastrointestinaltrakt, Haut, Hoden, Herz, Nieren und Dura mater beschrieben (32;77;81) .

Als Therapie des IBS empfiehlt sich bei lediglich lokalem Befall eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung, evt. auch eine vorsichtige Chemotherapie, während bei generalisiertem Befall mit aggressiver Chemotherapie tlw. langandauernde Remissionen möglich sind.

Die Differentialdiagnose zwischen IL und voll ausgeprägtem IBS stützt sich im wesentlichen auf (139) :
1. Weniger monotones Bild der zellulären Proliferation bei der IL.
2. Fehlen einer starken Gefäßproliferation beim IBS.

Anhand der körperlichen Symptomatik ist eine Unterscheidung praktisch nicht möglich. Da auch Fälle beschrieben sind, bei denen sich ein IBS aus der IL entwickelt und beide histologischen Bilder nebeneinander vorliegen können, kann ggf. auch eine histologische Unterscheidung für den Augenblick erschwert werden.

Da hinsichtlich der Therapie zwischen beiden Erkrankungen nicht unbedeutende Unterschiede bestehen, muß in einem solchen Fall durch Folgebiopsien die weitere Entwicklung der Erkrankung kontrolliert werden.

d. Differentialdiagnose zum lymphoepitheloidzelligen Lymphom (Lennert's Lymphom) :

Die systematische Einordnung des lymphoepitheloidzelligen Lymphoms ist schwierig: Ursprünglich wurden von Lennert zwei Typen von "Lymphogranulomatosen mit konstant hohem Epitheloidzellgehalt" unterschieden, eine epitheloidzellreiche Lymphogranulomatose mit großflächigem Infiltrationstyp der Epitheloidzellen, die in ihrem morphologischen und klinischem Verhalten keine charakteristischen Unterschiede von der herkömmlichen Lymphogranulomatose zeigt, und eine "epitheloidzellige Lymphogranulomatose", die durch eine starke Infiltration mit kleinen Epitheloidzellherden charakterisiert ist (72). Lennert rechnete diese Erkrankung also ursprünglich dem M.Hodgkin zu.

Burke und Butler klassifizieren die "epitheloidzellreiche Lymphogranulomatose" als Non-Hodgkin-Lymphom unter der Bezeichnung "malignes Lymphom mit hohem Gehalt an epitheloiden Histiozyten (Lennert's Lymphom) ". (14)

Delsol e.a. rechnen es zum Typ II der pseudolymphomatösen Adenopathien mit Dysimmunität und klassifizieren es als reaktive Lymphknotenveränderung (23).

Scully und Tindle (129) sind schließlich der Ansicht, daß es gar keine eigenständige Erkrankung, sondern teilweise einen Subtyp des M.Hodgkin, teilweise einen besonderen Subtyp der immunoblastischen L. darstellt.

Schließt man sich der Auffassung von Burke und Butler an, so ist das Lennert's Lymphom histologisch charakterisiert durch:

1. Massive Infiltration von epitheloiden Histiozyten, die in unterschiedlich großen Gruppen über den Lymphknoten verteilt sind.

2. Im dazwischenliegenden Gewebe in unterschiedlicher Häufigkeit verteilte Lymphozyten, Plasmazellen, Immunoblasten und auch Eosinophile.
3. Reed-Sternberg-ähnliche Zellen und gelegentlich atypische Riesenzellen.

Die histologischen Unterschiede zur immunoblastischen Lymphadenopathie sind:
1. Fehlen einer starken Proliferation postkapillärer Venolen.
2. Fehlen von reichlich amorphem PAS-positivem interstitiellem Material.

Klinisch hat das Lennert's Lymphom manche Ähnlichkeit mit der immunoblastischen L.

Klinische Unterschiede zur immunoblastischen L. sind:
1. Häufig asymptomatischer Verlauf des Lennert's Lymphom (14).
2. Häufiges Fehlen von Splenomegalie und Hepatomegalie (14;138).
3. Gehäuftes Auftreten des Lennert's Lymphom in Naso-Pharynx-Bereich. (14)

Eine schlüssige Diagnose ist praktisch nur durch die histologische Untersuchung möglich.

Differentialdiagnose zum Kaposi's Sarkom

Es werden zwei Formen des Kaposi's Sarkom unterschieden (27;62) :
- eine, die vorwiegend Erwachsene aller Altersstufen befällt und die gewöhnlich an der Haut der unteren Extremität mit bläulich-roten maculae oder Knoten beginnt. Später kann es sich über die ganze Körperoberfläche ausdehnen und es besteht die Tendenz der Tumorknoten sich zahlenmäßig zu vermehren und ggf. zusammenzufließen. Auch innere Organe wie Lymphknoten, Gastro-Intestinal-Trakt, Atmungsorgane, Nebenniere, Leber, Pankreas und Harntrakt können befallen werden.
  Männer sind häufiger betroffen als Frauen, bei letzteren soll die Krankheit weniger schwer verlaufen. Eine Häufung in der Altersverteilung findet sich für das 50. - 80. Lebensjahr. Bestimmte ethnische Gruppen (Italiener, Juden, Neger) sollen häufiger erkranken. (105)
- eine zweite Form, die vorwiegend Kinder befällt und die Lymphknoten, periokuläres Gewebe und Speicheldrüsen bevorzugt.

Infiltrate der Haut sind selten und können u.U. ganz fehlen.

Die Histologie des vom Kaposi's Sarkom befallenen Lymphknoten zeigt zu Beginn der Erkrankung eine Veränderung der subkapsulären und trabekulären Sinus, die ein angiomatöses Aussehen annehmen. Perivaskulär findet man Infiltrate mit spindelförmigen Zellen.

Im Vollbild der Erkrankung finden sich im Lymphknoten (27,62):
- Vollständiger Ersatz des Lymphknotengewebes durch ein spindelzelliges Gewebe.
- Tendenz der Spindelzellen (Fibroblasten) Wirbel und Knoten zu bilden.
- Dazwischen zahlreiche dünnwandige oder nicht begrenzte gefäßartige Spalten, die rote Blutzellen enthalten.
- Hämosiderinablagerungen.
- Inseln mit unterschiedlicher Anzahl von Lymphozyten, Plasmazellen und hämosiderinbeladenen Makrophagen. Auch diese Inseln sind gefäßreich.

Die Lymphknoten können beim Kaposi's Sarkom prinzipiell drei verschiedenartige Veränderungen zeigen (62) :
- Unspezifische Lymphadenitis aufgrund eines Infektes der befallenen Hautpartien.
- Befall durch das Kaposi's Sarkom selbst.
- Entwicklung eines malignen Lymphoms im Zusammenhang mit dem Kaposi's Sarkom.

Die klinische Symptomatik der Erkrankung kann der der immunoblastischen Lymphadenopathie ähnlich sein.

In Verbindung mit dem Kaposi's Sarkom treten gehäuft maligne Entartungen auf. Interessant ist, daß mehr Patienten mit Kaposi's Sarkom an solchen versterben als am Kaposi's Sarkom selbst (105).

Von Beylot e.a. (11) wird ein Fall beschrieben, bei dem ein Kaposi's Sarkom mit einem M.Hodgkin zusammen auftritt.

Es wird eine Lymphknotenbiopsie angeführt, die einerseits Elemente des Kaposi's Sarkoms, andererseits Elemente des M.Hodgkin enthält: In der Rinde sieht man das Vollbild des Kaposi's Sarkom. An diese Zone angrenzend findet sich im Zentrum des Lymphknotens das Bild eines lymphozytenarmen M.Hodgkin-Typs. Diese seltene Kombination gibt den Autoren Anlaß, die immunoblastische Lymphadenopathie in die Differentialdiagnose einzubeziehen:

- Die Lymphknotenstruktur ist vollständig zerstört.
- Die Gefäßspalten können beeindruckende Zahlen annehmen.
- Auch bei der IL werden Zellen beschrieben, die den Reed-Sternberg-Zellen des M.Hodgkin stark ähneln.

Die Unterscheidung des Kaposi's Sarkom von der IL beruht auf folgenden Kriterien im histologischen Bild des Lymphknotens:

1. Die bei der IL proliferierenden Gefäße haben nicht das Aussehen von gefäßartigen Spalten im Gewebe, sondern besitzen häufig verdickte Wände mit hyperplastischen Endothelien.
2. Bei der IL herrschen Immunoblasten und Plasmazellen vor.
3. Beim Kaposi's Sarkom sind keine eosinophilen interzellulären Ablagerungen beschrieben.

Außerdem handelt es sich bei den bei der IL beschriebenen Hautveränderungen um Infiltrate aus Lymphozyten und Histiozyten, verbunden mit einer Proliferation von Immunoblasten und typischen dickwandigen Blutgefäßen (39). Unabhängig vom klinischen Aspekt der Hautveränderungen soll das histologische Bild stets gleichartig sein (75). Beim Kaposi's Sarkom hingegen findet sich in der Dermis und Subcutis eine fibroblastische Proliferation mit einigen Mitosen, die von zahlreichen gefäßartigen Spalten durchzogen wird. Typisch sind weiterhin hämorrhagische Durchtränkungen dieser Knoten und Ablagerungen von Hämosiderin (11). Damit dürfte auch die histologische Unterscheidung der Hautveränderungen bei beiden Krankheiten möglich sein.

Beylot führt allerdings auch noch einen weiteren Gedanken die Pathogenese beider Erkrankungen betreffend aus:
Frizzera, Moran und Rappaport (40) haben in ihrer ersten Veröffentlichung auf die Ähnlichkeit zwischen einer graft-versus-host-Reaktion und der AILD hingewiesen, Beylot hingegen vertritt

die Ansicht, daß es sich wohl eher beim Kaposi's Sarkom um eine solche Reaktion gegen einen vorbestehenden malignen Tumor (vgl. das gehäufte Auftreten maligner Erkrankungen im Zusammenhang mit dem Kaposi's Sarkom) handele, da das histologische Bild der Gefäßproliferation beim Kaposi's Sarkom dem bei solchen Abstoßungsreaktionen eher ähnelt als das bei der IL (11).

f. Differentialdiagnose zur Gamma-Ketten-Krankheit

Im Rahmen monoklonaler Gammopathien können sowohl vollständige Immunglobuline, wie auch nur einzelne Teile davon produziert werden. Die Produktion von leichten Ketten -meist bei einem multiplen Myelom- wird als Bence-Jones-Proteinämie und -urie vorgefunden. Von den schweren Ketten können isoliert Gamma-, Alpha- oder Mü-Ketten produziert werden.

Die Diagnose einer Gamma-Ketten-Krankheit ist eine rein immunologische, das morphologische Bild kann sehr unterschiedlich sein.

Als morphologische Korrelate der Gammakettenkrankheit werden genannt (71):

1. Lymphoplasmazytisches Immunozytom mit Lymphknoteninfiltraten aus Plasmazellen und deren Vorstufen, sowie Eosinophilen und Lymphozyten.
2. Immunoblastisches Sarkom (häufig noch Retikulosarkom genannt)
3. Plasmazellenleukämie.
4. Selten auch benigne Lymphknotenveränderungen.

Lennert (71) beschreibt einen Fall einer atypischen Gammakettenkrankheit bei der das Paraprotein nur als Kryoglobulin nachgewiesen werden konnte. Bei diesem Fall war die Lymphknotenstruktur gestört, es fanden sich zahlreiche epitheloide Venolen. Die zelluläre Proliferation bestand vor allen Dingen aus kleinen Lymphozyten und Plasmazellen und Plasmazellvorstufen. Der Autor kann selbst nicht entscheiden, ob es sich hierbei um eine maligne Erkrankung (lymphoplasmazytisches Lymphom) oder eher um eine reaktive Veränderung in Form einer immunoblastischen Lymphadenopathie handelt

Frizzera e.a. (38) erwähnen ebenfalls einen Fall einer Gammakettenkrankheit, dessen morphologisches Bild der angioimmunoblastischen Lymphadenopathie entspricht. Allerdings ist es auch ihnen nicht möglich, sicher abzugrenzen, ob hier nicht die Entwicklung dieser IL in ein kleinzelliges (lymphoplasmazytisches) Lymphom vorliegt.

Auf jeden Fall muß man aus diesen Beobachtungen schließen, daß unter den sehr unterschiedlichen Korrelaten der Gammakettenkrankheit auch die immunoblastische Lymphadenopathie einen Platz hat. Da die Diagnose "Gammakettenkrankheit" eine immunologische ist und die Diagnose "immunoblastische Lymphadenopathie" eine rein morphologische, würden sich beide auch einander nicht ausschließen.

Differentialdiagnose zum extramedullären Plasmozytom

Es besteht die Möglichkeit, daß früher einige Fälle immunoblastischer Lymphadenopathie zum extramedullären Plasmozytom gerechnet wurden. Immerhin kann die klinische Symptomatik des extramedullären Plasmozytoms der der immunoblastischen Lymphadenopathie stark ähneln.

So beschreiben Forster und Moeschlin (36) einen Fall von "extramedullärem, leukämischem Plasmozytom mit Dysproteinämie und erworbener hämolytischer Anämie":
Im Lymphknotenpunktat befinden sich massenhaft Plasmazellen jeder Altersstufe. Das Knochenmark ist nicht infiltriert. Unter ACTH und Kortison kommt es zur vollständigen Remission.

Nach Lennert (73) besteht das extramedulläre Plasmozytom aus gut ausdifferenzierten Plasmazellen und geht meist von den Schleimhäuten der oberen Luftwege, seltener des Gastro-Intestinal-Traktes oder von Lymphknoten aus. Monoklonale Immunglobulinvermehrungen im Blut und Bence-Jones-Proteinurie sind selten. Die Prognose ist besser als beim herkömmlichen Plasmozytom.

Verwechslungen zwischen extramedullärem Plasmozytom und immunoblastischer Lymphadenopathie sind insbesondere dann möglich, wenn die Diagnose "extramedulläres Plasmozytom" gestellt wird, ohne daß eine histologische Untersuchung der befallenen Lymphknoten durchgeführt wird. Eine Lymphknotenpunktion und Untersuchung der Lymphknotenzytologie allein genügt nicht. Die für die immunoblastische Lymphadenopathie charakteristischen histologischen Kriterien der Gefäßproliferation und der Ablagerung von eosinophilem interzellulärem Material erlauben eine eindeutige Unterscheidung.

1.1.4.2. Benigne Erkrankungen

. Differentialdiagnose zur Lymphadenitis bei infektiöser Mononukleose

Die von Epstein-Barr-Viren hervorgerufene infektiöse Mononukleose kann Lymphknotenveränderungen hervorrufen, die zu Verwechslungen mit der IL Anlaß geben können. Diese Erkrankung befällt vorwiegend Kinder und Erwachsene bis zum 30.Lebensjahr. Die Inkubationszeit soll zwischen 4 und 10 Tagen betragen.

Die histologischen Kriterien der Lymphadenitis bei der infektiösen Mononukleose sind nach Lennert (70) nicht charakteristisch, wenn auch andere Autoren (28;42) die histologischen Veränderungen für unverwechselbar halten.

Histologische Kriterien sind (28;42;70) :

1. Hochgradige Pulpahyperplasie, die in den ersten Tagen der Erkrankung die Follikel in den Hintergrund stellt. Das Zellbild der Pulpa ist sehr polymorph, man sieht -in unterschiedlicher Häufigkeit- Retikulumzellen und retikuläre Reizzellen,
basophile Stammzellen (Immunoblasten),
Plasmazellen und deren Vorstufen,
lymphoide Zellen.

Die Immunoblasten können gelegentlich mehrkernige Formen bilden, welche Reed-Sternbergzellen ähneln. Allerdings ist ihr Zytoplasma basophiler und ihre Nukleolen kleiner und basophiler als bei Sternbergzellen.

2. Die Randsinus sind zusammengedrückt, in ihnen findet man häufig unreife Histiozyten. Die Marksinus zeigen eine deutliche Proliferation des Endothels, einen Sinuskatarrh.

3. Bei längerem Bestehen der Erkrankung entwickeln die Follikel floride Keimzentren, deren Größe allerdings nicht hervorsticht.

4. Kapsel und Trabekel sind gelegentlich rundzellig infiltriert. Auch im perinodulären Gewebe können sich solche Infiltrate finden.

5. Eventuell finden sich in der Pulpa auch kleine Herde von Epitheloidzellen.

Verwechslungen mit der IL sind möglich, da die bunte Pulpahyperplasie und das Zurücktreten der Follikel bei der infektiösen Mononukleose die diffuse Alteration der Lymphknotenstruktur und die polymorphe Zellproliferation bei der IL imitieren können.

Kriterien zur histologischen Unterscheidung sind:
1. In fortgeschritteneren Stadien der infektiösen Mononukleose wird eine Mitreaktion der Follikel beobachtet.
2. Intensive Gefäßproliferation (epitheloider Venolen) bei der IL
3. Die markanten interzellulären Ablagerungen PAS-positiven, eosinophilen Materials bei der IL fehlen bei der infektiösen Mononukleose.

Die Unterscheidung sollte allerdings nicht alleine auf der Histologie beruhen. Entscheidende Hinweise ergeben sich nämlich aus
a. den serologischen Reaktionen,
b. dem charakteristischen hämatologischen Befund bei der infektiösen Mononukleose.

b. Differentialdiagnose zur postvakzinalen Lymphadenitis:

Von Hartsock werden 20 Fälle von Lymphknotenschwellungen nach Impfungen beschrieben (50). Die Patienten im Alter zwischen 9 Monaten und 34 Jahren hatten in jedem Fall eine Pockenschutzimpfung erhalten. Teilweise war diese mit anderen Impfungen kombiniert, z.B. gegen Tetanus, Cholera, Typhus, Influenza.

Die vergrößerten Lymphknoten befinden sich meist im Abflußbereich der Impfstelle. Histologisch wird die postvakzinale Lymphadenitis charakterisiert durch:
- Hyperplasie des Lymphknotens, von diffuser, follikulärer oder kombiniert diffus-follikulärer Art.
- Vermehrung der Immunoblasten, die dem Lymphknotengewebe ein gefleckes Aussehen verleihen.
- Veränderungen der Sinus und der Gefäße: in den örtlich erweiterten Sinus Lymphozyten, Immunoblasten und Plasmazellen; über den ganzen Lymphknoten verteilt kleine Gefäße mit verstärktem Endothel.
- Gemischte zelluläre Reaktion mit unterschiedlichen Zahlen von Eosinophilen, Mastzellen und Plasmazellen.
- In keinem Fall Reed-Sternberg-Zellen.
- Die grundlegende Struktur des Lymphknotens ist meist noch erhalten.

Die postvakzinale Lymphadenitis verläuft gutartig, eine Behandlung ist nicht erforderlich.

Zur Unterscheidung von der immunoblastischen Lymphadenopathie dienen:

1. Fehlen interzellulärer Ablagerungen eosinophilen Materials und
2. Fehlen der völligen Aufhebung der Lymphknotenstruktur bei der postvakzinalen Lymphadenitis.
3. Vor kurzem stattgefundene Schutzimpfung in der Anamnese.
4. Meist lokale Lymphknotenvergrößerung im Abflußbereich der Impfstelle.

Durch die Erhebung der Anamnese und des Lokalbefundes sollte bereits die Unterscheidung von der IL möglich sein, sodaß eine Lymphknotenbiopsie vorerst gar nicht nötig wird.

Differentialdiagnose zur Lymphknotentoxoplasmose

Die Infektion mit dem Toxoplasma Gondii kann während der Schwangerschaft intrauterin erfolgen. Sie führt dann zu verschiedenartigen Organschäden, insbesondere zu Nekrosen und Verkalkungen im Bereich des Gehirns, die bei Lage nahe dem Aquedukt zum Hydrocephalus führen können. Erfolgt die Infektion postnatal, so kann die Erkrankung in unterschiedlicher Schwere ablaufen. Die akute Form wird durch freie Toxoplasmen hervorgerufen und zeigt entzündliche Reaktionen. Infolge Parasitämie werden verschiedene Organe (u.a.ZNS, Auge, Lymphknoten) in Mitleidenschaft gezogen. Die chronische Form verläuft eher symptomlos, die Toxoplasmen sollen in Zystenform vorliegen. Auch bei der chronischen Form können die Lymphknoten befallen sein (70).

Klinisch gibt es eine fieberhafte, sowie eine fieberfreie und häufig subklinische Verlaufsform. Meist wird nur die Lymphknotenvergrößerung als Befund erhoben. Sie bevorzugt den cervikalen Bereich, wenngleich alle Lymphknotengruppen befallen werden können. Selten ist nur ein einzelner Lymphknoten vergrößert, meist eine ganze Gruppe.

Gelegentlich ist die Lymphknotenschwellung generalisiert. In letzterem Fall können auch die hilären oder die abdominellen Lymphknoten befallen sein. Häufig findet sich im Blutbild eine leichte Leukozytose, ggf. lymphoide Zellen ähnlich wie bei der infektiösen Mononukleose (70).

Das histologische Bild des Lymphknotens zeigt meist eine sog. Piringer'sche Lymphadenitis (27;70;73;137) mit
- kleinherdiger Epitheloidzellproliferation in der Pulpa und den Sekundärfollikeln.
- bunter Pulpahyperplasie.
- in den Sinus (vor allem den Randsinus und den Sinus in der Nähe der Trabekel) eine unreife Histiozytose.
- in den Follikeln große Keimzentren mit Kerntrümmern, die phagozytiert werden.
- starke entzündliche Infiltration der Kapsel, evt. auch im perinodalen Fettgewebe. Es sind Verwachsungen mit der Umgebung möglich.
- gelegentlich Nekrosen in der Pulpa.
- nur selten sind Zysten der Toxoplasmen nachzuweisen.

Verwechslungen der Lymphknotentoxoplasmose mit der immunoblastischen Lymphadenopathie sind möglich, da
- bei beiden die Lymphknotenstruktur stark verändert sein kann mit Infiltrationen der Kapsel und in die Umgebung.
- bei beiden eine bunte Zellproliferation vorliegen kann.
- Epitheloidzellhaufen auftreten können (bes. beim Typ II und III der IL nach der alten Einteilung von Lukes).
- die bei der Lymphknotentoxoplasmose auftretenden Nekrosen bzw. die Kerntrümmer in den Follikeln mit den interzellulären Depots amorphen eosinophilen Materials bei der IL verwechselt werden könnten.

Klinische Ähnlichkeiten können im Hinblick auf die Exantheme, die generalisierte Lymphadenopathie und das Fieber festgestellt werden.

Die histologische Unterscheidung der IL von der Lymphknotentoxoplasmose beruht auf:

- der Proliferation postkapillärer Venolen mit hyperplastischem Endothel,
- vollständige Zerstörung der Lymphknotenstruktur ohne hochaktive Keimzentren bei der IL.

Zur Diagnose der Lymphknotentoxoplasmose werden, da die histologischen Veränderungen nicht spezifisch sind, serologische Verfahren wie der Sabin-Feldman-Test und die KBR herangezogen (70;73).

Es sind Fälle der IL beschrieben, bei denen ein hoher Antikörpertiter gegen Toxoplasmen vorliegt (32;48;52;99;111;126;155). Ob ätiologische Zusammenhänge zwischen einer Toxoplasmeninfektion und der IL - z.B. durch eine hyperimmunisatorische Reaktion auf die latente Infektion- vorliegen, ob es sich bei den Antikörpertitern um Dysimmunitätsphänomene handelt oder ob beide Erkrankungen unabhängig oder aufgrund der Immuninsuffizienz bei der IL nebeneinander vorliegen, ist nicht geklärt. Meyer (92) äußert die Ansicht, daß es sich bei vielen Fällen der IL um unerkannte Toxoplasmosen handeln könnte. Flandrin (ebenfalls 92) weist diese Annahmen zurück, denn bei den von ihm analysierten Fällen der IL waren stets die Nachweisreaktionen für die Toxoplasmose negativ. Dieser Auffassung Flandrins muß allgemein recht gegeben werden.

Differentialdiagnose zur syphilitischen Lymphadenitis

Lymphknotenveränderungen können in allen drei Stadien der Lues vorkommen (73).

Bei der Lues I ist die regionäre Lymphknotenschwellung ein Teil des Primärkomplexes. Sie ist verständlicherweise meist in der Leistenregion lokalisiert, es kommen aber auch cervikale Lokalisationen, gelegentlich auch generalisierte Lymphadenopathien vor (70).

Michelson unterscheidet zwei Formen der luetischen Lymphadenitis. Deren erste ist histologisch gekennzeichnet durch (51;148)

- Eine starke Hyperplasie der Follikel, die reichlich sog. "Sternhimmelzellen" enthalten. Die Zahl der Plasmazellen ist vermehrt. Dazu kommen noch Plasmazellvorstufen und Immunoblasten.
- Ein weiteres wichtiges Kennzeichen sind die kleinen Herde von Epitheloidzellen.
- Die Entzündung erfaßt auch Trabekel und Kapsel und führt schließlich zu deren Fibrose.
- Gefäßveränderungen im Lymphknoten und seiner Umgebung, wie Endophlebitis oder Endoarteriitis.

Diesen Typ bezeichnet Michelson als "unspezifische subakute proliferative und exsudative Entzündung".

Als zweiten Typ nennt er die tuberkuloide Reaktion. Bei dieser Form finden sich spirochätenhaltige Granulome in und um die Keimzentren, verbunden mit Ansammlungen von Histiozyten und Langhans'schen Riesenzellen (51).

Im Stadium der Lues II besteht eine generalisierte Lymphadenitis, deren histologisches Bild dem der Lues I entspricht (70).

Bei der Lues III ist ein Lymphknotenbefall sehr selten. Er zeigt zwei verschiedene Formen (nach 70):

a. die gummöse Form (entsprechend der käsigen Lymphknotentuberkulose), die ausgedehnte Nekrosen zeigt, an deren Rand meist nur spärliche Epitheloidzellen und Langhans'sche Riesenzellen vorkommen. Die nodalen und perinodalen Gefäße sind obliterierend entzündet, das nicht-nekrotische Lymphknotengewebe kaum beteiligt.
b. Die granulierende Form (die der epitheloidzelligen Tuberkulose gleicht) zeigt vereinzelte kleine Nekrosen und um diese herum radiär angeordnete Epitheloidzellen.

Differentialdiagnostische Probleme zur Unterscheidung von der immunoblastischen Lymphadenopathie ergeben sich vor allen Dingen bei den Lymphknotenveränderungen der Lues I und II und hierbei speziell mit der "unspezifischen subakuten proliferativen und exsudativen entzündlichen Form". Anlaß zu Verwechslungen können besonders die Gefäßveränderungen und die zellulären Reaktionen bei der Lues geben.

Die histologische Unterscheidung der IL von der Lymphadenitis syphilitica beruht vor allem auf folgenden Kriterien:

1. Vollständige Aufhebung der Lymphknotenstruktur bei der IL und follikuläre Hyperplasie bei der Lues.
2. Amorphe eosinophile, PAS-positive interzelluläre Ablagerungen werden nur bei der IL erwähnt.
3. Im Stadium I und II der Lues können die Spirochäten in Schnittpräparaten durch spezifische Färbungen (Silberimprägnation) nachgewiesen werden.

Weitere Hinweise für die Differentialdiagnose liefern der klinische Befund (Lokalisation, Primäraffekt), sowie serologische Untersuchungen, die aber auch bei der IL aufgrund der gestörten immunologischen Verhältnisse in seltenen Fällen falsch positiv ausfallen können (139).

Differentialdiagnose zur dermatopathischen Lymphadenopathie

Unter dermatopathischer Lymphadenopathie versteht man eine unspezifische Reaktion des Lymphknotens auf verschiedenartige Hautveränderungen.

Ursache können sein (70) :

- Erythrodermien (u.a. auch Melanodermie, Pityriasis rubra)
- chronische Dermatitiden (u.a. Ekzem, exfoliative Dermatitis, Neurodermitis diffusa)
- Pemphigus
- Lichen ruber planus
- Ichthyosis

Klinisch findet sich neben der ursächlichen Hautveränderung meist ein starker Juckreiz, in etwa der Hälfte der Fälle auch eine Eosinophilie des Blutes.

Befallen werden insbesondere die Lymphknoten im Abflußgebiet der Hautveränderungen, bei generalisierten Dermatitiden alle peripheren Lymphknoten. Ein Befall der tiefen Lymphknoten ist relativ selten (70).

Histologische Charakteristika der dermatopathischen Lymphadenopathie sind (27;62) :

-Die Veränderung beginnt meist in der Rinde, oft geht ein geringer Sinuskatarrh im Bereich der Randsinus voraus(70).
-Die Rinde des betroffenen Lymphknotens erscheint verbreitert und blaß.
-Es finden sich zahlreiche Makrophagen mit vakuolisiertem oder schaumigem Zytoplasma. Diese Vakuolen sollen intrazytoplasmatisches Lipid enthalten.
-Lennert (70) weist darauf hin, daß das Melaninpigment vorwiegend am Rand oder in der Nachbarschaft der Makrophagenproliferation zu finden ist. Außerdem soll auch Hämosiderin als Pigment vorkommen.
-Die Zahl der Eosinophilen, Immunoblasten und Plasmazellen ist vermehrt.
-Bei fortschreitender Lymphknotenveränderung wird auch das Mark in diese einbezogen. Schließlich kann fast der ganze Lymphknoten verändert sein.
-Der Fasergehalt der Zellproliferation ist sehr unterschiedlich, soll aber teilweise im Verlauf der Erkrankung zunehmen.
-Zwischen den Makrophagen befinden sich vermehrt Gefäße.

Die Prognose der dermatopathischen Lymphadenopathie selbst ist absolut gut. Die ursächlichen Grundleiden können u.U. bald zum Tode führen. Eine maligne Entartung wurde bislang nicht bewiesen (70).

Verwechslungen der dermatopathischen Lymphadenopathie mit der immunoblastischen Lymphadenopathie sind möglich, wenn
- die Lymphknotenstruktur vollständig alteriert ist.
- der Gehalt an Immunoblasten, Plasmazellen und Eosinophilen stark erhöht ist.
- die Zahl der Gefäße stark vermehrt ist.

Die histologische Unterscheidung beruht vor allem auf:
1. Den zahlreichen Makrophagen mit vakuolisiertem oder schaumigem Zytoplasma.
2. Dem Nachweis von übermäßig viel intrazytoplasmatischem Lipid durch Spezialfärbungen.
3. Makrophagen, die Melaninpigmente enthalten, selten auch Hämosiderinpigment.

Klinisch besteht insofern eine Ähnlichkeit zwischen dermatopathischer Lymphadenopathie und immunoblastischer Lymphadenopathie, als daß bei beiden Hautveränderungen, verbunden mit starkem Pruritus, evt. auch Allgemeinsymptomatik (Fieber, Abgeschlagenheit, Schwäche etc.), sowie eine generalisierte Lymphadenopathie auftreten können.

In den meisten Fällen allerdings wird bereits das klinische Bild zur Unterscheidung zwischen beiden Krankheiten herangezogen werden können. Eine ganze Reihe von für die IL typischen Symptomen fehlen bei der dermatopathischen Lymphadenopathie, z.B.:

- Hepatosplenomegalie
- Medikamentenunverträglichkeit
- polyklonale Hypergammglobulinämie
- hämolytische Anämie.

f. Differentialdiagnose zur Lymphadenitis beim systemischen Lupus erythematodes

Beim systemischen Lupus erythematodes handelt es sich um eine Erkrankung von Haut und Gefäßbindegewebe zahlreicher Organe. Man kennt eine akute Form, die mit Fieber verbunden ist und besonders die inneren Organe befällt. Dieser oft tödlichen Form liegt eine fibrinoide Degeneration sowohl der Kollagenfasern wie auch der interfibrillären Grundsubstanz zugrunde. Dies ist begleitet von einer Vaskulitis, besonders der Arteriolen. Am häufigsten sind die Gelenke (ca.90%), die Haut (ca.80%), die Nieren und Lymphknoten (beide jeweils ca. 60%) betroffen. Seltener wird das Herz, die serösen Häute und andere innere Organe (wie Lunge, Leber und Milz, Magen-Darm-Trakt und ZNS) befallen (73).

Von der akuten Form unterscheidet man noch eine chronische mit wiederholten entzündlichen Schüben und dazwischenliegenden langdauernden Remissionen, für die das schmetterlingsförmige Exanthem im Gesicht typisch ist (73).

Für die Pathogenese des SLE werden heute u.a. Autoantikörper gegen Zellkernbestandteile verantwortlich gemacht. Die beim Zelluntergang freiwerdenden Kernsubstanzen verbinden sich mit den antinukleären Antikörpern zu komplementaktivierenden Immunkomplexen, die in den Gefäßwänden abgelagert werden und Entzündungsreaktionen hervorrufen können (73).

Die in rund 2/3 der Fälle auftretenden Lymphknotenvergrößerungen sind in ca. 15 % generalisiert, die lokalisierten Lymphknotenvergrößerungen treten besonders im Hals- und Achselbereich auf.

Histologisch sind die Lymphknoten beim SLE zuerst durch eine Hyperplasie der Follikel, der Lymphozyten der Pulpa, der Plasmazellen und Retikulumzellen, mit etlichen Mitosen gekennzeichnet.

Später treten Follikel, Retikulumzellen und Lymphozyten zurück, während die Plasmazellen stark vermehrt sind. Letztere können eosinophile, PAS-positive Einschlüsse enthalten. Sog. Hämatoxylinkörper unterschiedlicher Größe werden meist nur bei Autopsien beobachtet. Diese sollen aus degenerierten Lymphozyten hervorgehen und zusammenfließend strukturlose unscharf begrenzte Massen bilden können. Es können aber auch "eosinophile" Hämatoxylinkörper vorkommen, die sich bei der HE-Färbung nicht mit dem Kernfarbstoff Hämatoxylin anfärben, aber dafür stark PAS-positiv sind. Ein weiteres histologisches Charakteristikum sind die teilweise ausgedehnten Nekrosen aus Kernresten, die auch in Lymphknotenbiopsien nachuweisen sind (70) .

Verwechslungen zwischen den Lymphknotenveränderungen bei der IL und beim SLE sind möglich aufgrund:
- der Verwischung der Lymphknotenstruktur des fortgeschrittenen Stadiums des SLE.
- der Vermehrung der Plasmazellen beim SLE,
- den "eosinophilen" Hämatoxylinkörpern bei der Autopsie bzw. den Nekrosen in den Biopsien beim SLE.
- den Arteriitiden in vielen Organen beim Lupus erythematodes visceralis.

Ähnlichkeiten bestehen auch im Hinblick auf die klinische Symptomatik bei SLE und IL :
- makulopapulöses Exanthem
- Myalgien und Arthralgien
- Anämie, Leukopenie und Thrombopenie, sowie
- der beim SLE nicht so häufigen generalisierten Lymphadenopathie

ie Unterscheidung beruht vor allem auf folgenden Kriterien:
. Pleomorphe Proliferation von Immunoblasten, Plasmazellen und deren Vorstufen, sowie anderen Zellen wie z.B. Eosinophilen, bei der IL.
. Proliferation postkapillärer Venolen mit Endothelhyperplasie in der Lymphknotenbiopsie bei der IL.
. Fehlen typischer LE-Zellen im peripheren Blutbild bei der IL.

ifferentialdiagnose zum hydantoininduzierten Pseudolymphom

eit langem ist bekannt, daß Patienten, die mit Antiepileptika, peziell mit Hydantoinderivaten, behandelt werden, Lymphknotenrkrankungen zeigen können. Solche Lymphknotenveränderungen sind:

. Unspezifische Lymphadenitis (62), die nach Absetzen des Medikamentes wieder verschwindet.
. Das hydantoininduzierte Pseudolymphom (70;121).
. Maligne Lymphknotenerkrankungen wie z.B. M.Hodgkin (vom nodulär-sklerosierenden oder vom lymphozytenarmen Typ), Non-Hodgkin-Lymphome, z.B. vom histiozytischen Typ, oder auch multiple Myelome (89;113). Diese malignen Lymphome treten entweder von Anfang an in ihrer ursprünglichen Form auf oder folgen auf das benigne Pseudolymphom (62) .

on mehreren Autoren (39;52;89;138;139;151) wird die Ähnlichkeit, ber auch auf Unterschiede zwischen IL und hydantoininduziertem seudolymphom hingewiesen.

orphologische Kriterien des hydantoininduzierten Pseudoymphoms sind (62;70;121) :
. Auslöschung der normalen Lymphknotenstruktur in unterschiedlichem Ausmaß.
. Bunte Pulpahyperplasie mit einer polymorphen Vermehrung verschiedener Zellformen, z.B. atypische histiozytenähnliche Zellen, vermutlich Immunoblasten, Neutrophile, Plasmazellen und deren Vorstufen, z.T. reichlich Eosinophile.
. Nekrosen unterschiedlicher Ausdehnung, in denen blutgefüllte Kapillaren und Kernreste zu sehen sind, letztere werden oft von Makrophagen phagozytiert. Besonders in der Nachbarschaft

der Nekrosen finden sich auch geringe, entzündliche Infiltrate der Kapsel.
4. Typische Reed-Sternberg-Zellen fehlen in jedem Fall.

Die histologischen Unterschiede zur IL bestehen in:
1. Fehlen der intensiven Gefäßproliferation postkapillärer Venole
2. Die Immunoblasten und Plasmazellen haben nicht die vorherrschende Stellung wie bei der IL.
3. Die über den ganzen Lymphknoten verteilten interzellulären eosinophilen Ablagerungen der IL fehlen ebenfalls.

Ein weiterer charakteristischer Unterschied zur IL ist die unmittelbare Abhängigkeit des hydantoininduzierten Pseudolymphoms von der Gabe des auslösenden Medikamentes. Die Erkrankung beginnt meist kurze Zeit nach der Einführung eines neuen Medikamentes - des Hydantoinderivates - in die Behandlung des Patienten und verschwindet bald nach dem Absetzen dieses Medikamentes im Gegensatz zur IL, die wohl nach Hydantoingabe auftreten kann (39,69,81,89,95,151), dann aber meist als verselbständigte Erkrankung bestehen bleibt. In der Praxis gibt die Anamnese und das Verhalten der Erkrankung nach Absetzen des als Auslöser verdächtigten Medikamentes bereits einen ersten Hinweis auf die mögliche Differentialdiagnose, die histologisch zu verifizieren ist.

Interessant sind die Zusammenhänge mit im Experiment nachweisbaren Eigenschaften des Hydantoins (67) :

Hydantoin zeigt eine immunsuppressive Nebenwirkung, insbes. auf das T-Zell-System, kann andererseits aber Hypersensitivitätsreaktionen auslösen. So wirkt es bei Untersuchungen an der Maus eher als Cocarcinogen denn als Carcinogen per se (67) . Die Wirkung des Hydantoins im Hinblick auf die T-Zell-Suppression und andererseits auf die B-Zell-Hyperreaktivität kommt neueren Modellen der Pathogenese der immunoblastischen Lymphadenopathie sehr nahe.

fferentialdiagnose zum Castleman's Tumor

r eigentliche Charakter des Castleman's Tumor ist nicht sicher
kannt. Es wird teilweise die Auffassung vertreten, daß er reak-
ver Natur sei (8), teilweise, daß es sich um ein benignes Lym-
om handele (73). Zwei histologische und klinische Formen sind
kannt (8;27) :

Die angio-follikuläre (auch hyalin-vaskuläre) Form:
gefähr 80 % der Fälle werden zu diesem Typ gerechnet.
ine histologischen Kriterien sind:
Ungewöhnlich kleine Follikel, in deren Mitte ein helles Zentrum
ist, umgeben von konzentrisch angeordneten Zellen, die dem
Follikel ein "zwiebelschalenartiges" Aussehen geben.
Diese Follikel haben tlw. eine deutliche vaskuläre Kompenente.
Im interfollikulären Stroma reichlich kleine Gefäße mit hyali-
nisierten verdickten Wänden, ferner eine unterschiedliche Zahl
von Plasmazellen, Immunoblasten und Eosinophilen.

ist ist der Tumor im Mediastinum gelegen, seltener im Hals-
reich oder im Retroperitonealraum.

inisch ist dieser Tumor oft asymptomatisch, wird meist zu-
llig bei Röntgenuntersuchungen des Thorax entdeckt und macht
r gelegentlich Beschwerden durch eine Kompression der Luft-
ge mit Dyspnoe, Schmerzen, evt. Hämoptyse oder einem sterilen
euraerguß. Allgemeine Krankheitserscheinungen sind bei dieser
rm des Castleman's Tumors selten.

Der lympho-plasmazelluläre Typ:

r 10 - 20% der Fälle gehören zu diesem Typ.
stologisch ist er gekennzeichnet durch:
Große Follikel ohne eine hervorstechende vaskuläre Komponente.
Im interfollikulären Stroma eine überreichliche Infiltration
mit Plasmazellen und vermehrt gewundenen Gefäßen, die von Plas-
mazellen und Immunoblasten umgeben sind.
In den Follikeln gelegentlich Ablagerungen von eosinophilem
interzellulärem Material.

Die Tumoren dieses Typs liegen fast immer im Mediastinum. Klinisch ist diese Form - im Gegensatz zum angio-follikulären Typ - in etwa der Hälfte der Fälle von generalisierten Krankheitserscheinungen begleitet.

Über die Ätiologie des Castleman's Tumors ist nichts weiter bekannt. Die Therapie beider Formen besteht in einer operativen Entfernung der Geschwulst, die nach 1 -2 Monaten zum völligen Verschwinden auch der generalisierten Symptomatik führt.

Verwechslungen mit der immunoblastischen Lymphadenopathie sind möglich:

1. aufgrund des klinischen Bildes, da die beim plasmazellulären des Castleman's Tumors auftretenden Allgemeinerscheinungen denen der IL sehr ähnlich sind.
2. aufgrund des histologischen Bildes, insbesondere, wenn die Vaskularisation des Tumors hervorstechend ist und im interfollikulären Interstitium ein reichliches Infiltrat mit Plasmazellen, Immunoblasten und Eosinophilen auftritt. Außerdem werden beim plasmazellulären Typ in den Follikeln eosinophile Ablagerungen beschrieben.

Zur Unterscheidung dienen insbesondere :

1. histologisch:
   Bei der IL wird der ganze Lymphknoten infiltriert, die follikuläre Anordnung des Castleman's Tumors fehlt. Die eosinophilen Ablagerungen beim plasmazellulären Typ des Castleman's Tumors sind von geringerer Prominenz und auf die Follikel beschränkt.
2. klinisch:
   Es fehlt die generalisierte Lymphadenopathie, der Castleman's Tumor ist örtlich begrenzt, Infiltrationen in anderen Organen wurden nicht beschrieben. Hepato- und/oder Splenomegalie gehören nicht zu den Zeichen des Castleman's Tumors.

5. Außerdem wird die Unterscheidung dadurch erleichtert, daß die angio-follikuläre Form, bei der eine starke Gefäßproliferation die histologische Diagnose erschwert, nicht mit einer generalisierten Symptomatik verbunden ist, während die plasmazelluläre Form, deren klinische Symptomatik der der IL entspricht, meist nicht mit einer bedeutenden vaskulären Kompenente im histologischen Bild verbunden ist.

Die Unterscheidung zwischen IL und dem Castleman's Tumor insofern von besonderer Bedeutung als die Prognose und Therapie grundlegend verschieden sind. (Bei der IL ist eine chirurgische Behandlung nur in seltenen Fällen indiziert.)

Darstellung 3:

Differentialdiagnosen der immunoblastischen Lymphadenopathie

I. Maligne Erkrankungen:

	Gemeinsamkeiten	Unterschiede
M.Hodgkin (gemischtzelliger Typ)	1. mehrfach gelappte oder zweikernige Immunoblasten bei der IL ähneln den Sternbergzellen des M.Hodgkin 2. buntes Zellbild der IL (bes.Vermehrung der Eosinophilen) 3. Immunoblasten können den einkernigen Hodgkinzellen ähneln 4. Zerstörung der Lymphknotenstruktur 5. Zelluläre Entleerung u.Fibrose bei fortgeschrittener IL u. im Verlauf des M.Hodgkin	1. keine diagnostischen Sternbergzellen (mit eosinophilen Nukleolen) bei der IL 2. beim M.Hodgkin keine Proliferation postkapillärer Venolen 3. Beim M.Hodgkin (zellreiche Form des nodulär-sklerosierenden Typs) Lakunarzellen und polarisationsoptisch doppelbrechendes Kollagen 4. Immunoblasten beim M.Hodgkin selten od. fehlend 5. polyklonale Ig-Vermehrung nur bei der IL
T-Zonen-Lymphom	1. starke Vermehrung epitheloider Venolen 2. Proliferation von Lymphozyten, Immunoblasten und Eosinophilen 3. beim T-Zonen-Lymphom selten auch Epitheloidzellherde	1. rel. monotones Bild der Zellproliferation beim T-Zonen-Lymphom 2. vollständige Alteration der Lymphknotenstruktur bei der IL 3. eosinophile interzelluläre Ablagerungen als diagnostisches Kriterium bei der IL
Immunoblastisches Sarkom	1. Proliferation von Immunoblasten 2. Tlw.können die proliferierenden Zellen plasmacytoide od. lymphocytoide Züge zeigen. 3. Alteration der Lymphknotenstruktur 4. Übergänge von der IL zum immunoblastischen Sarkom sind möglich.	1. weniger monotones Bild der zellulären Proliferation bei der IL 2. Fehlen einer starken Gefäßproliferation beim immunoblastischen Sarkom
Lymphoepitheloidzelliges Lymphom (Lennert's Lymphom)	1. in unterschiedlicher Häufigkeit Lymphozyten, Immunoblasten, Plasmazellen u. Eosinophile beim Lennert's Lymphom 2. Epitheloidzellen können auch bei der IL vorkommen 3. Zerstörung der Lymphknotenstruktur	1. Proliferation epitheloider Venolen bei der IL 2. Interzelluläre eosinophile Ablagerungen sind bei der IL obligat.
Kaposi's Sarkom	1. vollständige Alteration der Lymphknotenstruktur 2. Bei beiden Krankheiten erhöhte Gefäßzahl im Lymphknoten 3. Auch beim Kaposi's Sarkom kommen Ansammlungen von Lymphozyten u. Plasmazellen vor.	1. Gefäßproliferation -bei der IL: Venolen mit hyperplastischem Endothel -beim Kaposi's Sarkom: gefäßartige, dünnwandige Spalten im Gewebe 2. Vorherrschen von Immunoblasten u. Plasmazellen bei der IL, von Spindelzellen, die Knoten u. Wirbel bilden, beim Kaposi's Sarkom 3. keine eosinophilen, interzellulären Ablagerungen beim Kaposi's Sarkom
Gamma-Ketten-Krankheit	Die Gamma-Ketten-Krankheit hat ein sehr vielfältiges morphologisches Korrelat, zu dem auch die IL gehören kann.	Nicht jede Gamma-Ketten-Krankheit muß auf einer IL beruhen, daher ist eine sorgfältige histologische Differentialdiagnose erforderlich.
Extramedulläres Plasmozytom	1. massenhaft Plasmazellen im Lymphknotenpunktat beim extramedullären Plasmozytom 2. Klinische Ähnlichkeiten (Hypergammaglobulinämie, autoimmun-hämolytische Anämie usw.)	1. Gefäßproliferation bei der IL 2. Immunoblasten bei der IL stark proliferiert 3. Eosinophile, interzelluläre Ablagerungen bei der IL

stellung 3:

Differentialdiagnosen der immunoblastischen Lymphadenopathie

II. Benigne Erkrankungen:

	Gemeinsamkeiten	Unterschiede
ktiöse nukleose	1. Zurücktreten der Follikel bei der infektiösen Mononukleose 2. bunte Pulpahyperplasie bei der infektiösen Mononukleose (u.a. Retikulumzellen, Immunoblasten, Plasmazellen, lymphoide Zellen) 3. evt. auch Epitheloidzellherde bei der infektiösen Mononukleose	1. im fortgeschrittenen Stadium der infektiösen Mononukleose Mitreaktion der Follikel 2. Intensive Proliferation epitheloider Venolen bei der IL 3. Interzelluläre eosinophile Ablagerungen bei der IL
vakzinale adenitis	1. Hyperplasie des Lymphknotens 2. Vermehrung der Immunoblasten 3. über den ganzen Lymphknoten verteilt kleine Gefäße mit verdicktem Endothel 4. gemischte zelluläre Reaktion	1. Interzelluläre eosinophile Ablagerungen bei der IL 2. Völlige Aufhebung der Lymphknotenstruktur bei der IL 3. bei der postvakzinalen Lymphadenitis typische Anamnese und lokale Begrenzung auf das Abflußgebiet der Impfstelle
hknoten- plasmose	1. starke Alteration der Lymphknotenstruktur mit Infiltration der Umgebung 2. bunte Zellproliferation 3. Nekrose u. Kernträmmer in den Follikelresten bei Lymphknotentoxoplasmose, die den interzellulären Ablagerungen der IL ähneln können 4. evt. Epitheloidzellhaufen	1. Proliferation postkapillärer Venolen bei der IL 2. Zerstörung der Lymphknotenstruktur ohne hochaktive Keimzentren bei der IL
hillitische phadenitis	(Schwierigkeiten der Unterscheidung der IL von der "unspezifischen, subakuten, proliferativen und exsudativen entzündlichen Form) 1. vermehrt Immunoblasten, Plasmazellvorstufen und Plasmazellen 2. kleine Epitheloidzellherde 3. Gefäßveränderung (Endophlebitis) 4. Befall der Kapsel u. der Umgebung	1. Vollständiger Befall des Lymphknotens bei der IL u. Follikelhyperplasie bei der Lues 2. Interzelluläre eosinophile Ablagerungen bei der IL 3. Spezifische Färbungen zum Spirochätennachweis.
matopathische phadenopathie	1. Vollständige Alteration der Lymphknotenstruktur 2. Vermehrung des Gehalts an Immunoblasten, Plasmazellen u. Eosinophilen 3. Starke Vermehrung der Zahl der Gefäße	Bei der dermatopathischen Lymphadenopathie: 1. zahlreiche Makrophagen m. vakuolisiertem od. schaumigem Zytoplasma 2. übermäßig viel intrazytoplasmatisches Lipid 3. Makrophagen, die Melanin-, selten auch Hämosiderinpigment enthalten
phadenitis bei temischem aus erythema- des (SLE)	1. Verwischung der Lymphknotenstruktur bei fortgeschrittenem SLE 2. Vermehrung der Plasmazellen 3. "eosinophile" Hämatoxylinkörper bzw. Nekrosen beim SLE 4. Arteriitiden beim Lupus erythematodes viszeralis	1. Pleomorphe Proliferation von Lymphozyten, Immunoblasten, Plasmazellen u. Eosinophilen bei der IL 2. Proliferation postkapillärer Venolen mit hyperplastischem Endothel bei der IL 3. Typische LE-Zellen im peripheren Blut beim SLE
antoininduzier- Pseudolymphom	1. Auslöschung der normalen Lymphknoten-struktur in unterschiedlichem Ausmaß 2. bunte Pulpahyperplasie m. Immunoblasten, Plasmazellen u. deren Vorstufen, Eosinophilen, Neutrophilen 3. Nekrosen unterschiedlicher Ausdehnung beim Pseudolymphom	1. Intensive Gefäßproliferation bei der IL 2. Vorherrschen der Immunoblasten u. Plasmazellen bei der IL 3. Interzelluläre eosinophile Ablagerungen bei der IL

Darstellung 3:

Differentialdiagnosen der immunoblastischen Lymphadenopathie

II. Benigne Erkrankungen (Fortsetzung)

	Gemeinsamkeiten	Unterschiede
Castleman's Tumor	1. Vaskularisation des Tumors 2. reichliches Infiltrat mit Immunoblasten, Plasmazellen u. Eosinophilen 3. Beim plasmazellulären Typ des Castleman's Tumors in den Follikeln eosinophile interzelluläre Ablagerungen 4. Plasmazelluläre Form mit klinischer Allgemeinsymptomatik ähnlich der IL	1. Infiltration des ganzen Lymphknotens bei der IL 2. Eosinophile Ablagerungen beim Castleman's Tumor auf die Follikel beschränkt 3. Castleman's Tumor örtlich begrenzt, kein Befall anderer Organe 4. Angiofollikuläre Form des Castleman's Tumor ist nicht mit Allgemeinsymptomatik verbunden. 5. Plasmazelluläre Form ohne bedeutende vaskuläre Komponente

1.2. Klinik

1.2.1. Vorgeschichte

Im Rahmen der zur Verfügung stehenden Literatur finden sich in den Fallberichten einiger Autoren Angaben zur Vorgeschichte der Erkrankung (vgl.Tab.2). Auffällig sind dabei Zusammenhänge zwischen der IL und

1) der Einnahme von Medikamenten
2) Infektionskrankheiten
3) neoplastischen Erkrankungen
4) einigen weiteren Erkrankungen.

zu 1. Die Einnahme folgender Medikamente wird bei der Erhebung der Vorgeschichte erwähnt:

- Antiinfektiöse Chemotherapeutika:
  - Penicillin(15,34,39,58,76,81,84,88,103,111,118,149,152,156)
  - Rolitetracyclin(111)
  - Griseosulvin (111)
  - Ampicillin (46,52,58,90,115,131,144,164)
  - Gentamycin (30,88,144,162)
  - Erythromycin (88)
  - Cephalosporin (103), Cephalotin (162)
  - Chloroquin (111)
  - Sulfonamide (39,81,95,131,144)
  - Tetracyclin (58,90)
  - Oxacillin (90)
  - Amoxicillin (90)
  - Nitrofurantoin (150), Nystatin (58)
  - Tuberkulosemittel (116)
  - Colistin (15)
  - Chloramphenicol (58)

- Zytostatika:
  - Cyclophosphamid (76,111)
  - Vincristin (48)

Sedativa, Analgetica, Narkotika:

Novaminsulfonat	(111)
Aspirin	(39)
Salicylate	(56,115)
"Antipyretika"	(91)
Phenylbutazon	(58)
Pyrazolon	(154)
Halothan	(39)
Barbiturate	(58,88,95)
Nitrazepam	(115)
Diazepam	(58)

Antiepileptika

Diphenylhydantoin	(39,69,81,89,95,151)
Primidon	(95)

Andere Medikamente:

Butizid	(111)
Procain	(111)
Na F	(111)
"orale Antidiabetika"	(111)
Leberextrakt	(127)
Methyl-Dopa	(157)
Dipyridamol	(52)
Trihexiphenidyl	(24)
L-Dopa	(24,58)
Wismut	(116)
Allopurinol	(116)
Dimetothiazin	(29)
Codein	(135)
Chinidin	(46)
Dextroamphetamin	(52)
Indometazin	(58)

Weitere Allergene:

Wespenstiche	(111)
Pflanzenschutzmittel	(52,156)
Eukalyptusbäume	(156)
Allergie bei Stallarbeit	(156)

"unbekannte Heilkräuter eines afrikan. Medizinmannes"(61)

ie Einnahme von Medikamenten und das Auftreten der IL kann nach
58) in folgendem zeitlichen Zusammenhang stehen:

) Langzeitbehandlung chronischer Krankheiten (wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Neurosen, Obstipation oder rheumatoide Arthritis) mit Digitalispräparaten, Furosemid, Methyclothiazid, Diazepam, Barbituraten, Phenylbutazon.

) Kurzfristige Medikamenteneinnahme nach Auftreten der IL (z.B. Antibiotika) und damit verbundene allergische Erscheinungen.

) Kurzfristige Medikamenteneinnahme vor Auftreten der IL (z.B. Antibiotika, Dopa, Hydantoin usw.).

m Fall 1 ist es denkbar, daß durch die chronische Stimulation des mmunsystems eine abnorme Immunreaktion in Form der IL ausgelöst ird. Hierzu gehört z.B. der Fall eines Patienten, der nach einer angjährigen Behandlung mit Leberextrakten an einer IL mit Kryoglo-ulinämie erkrankte und in dessen Serum Antikörper gegen den Leber-xtrakt nachzuweisen waren (127).

eim Fall 2 kann man nicht sicher sagen, ob eine vorbestehende Medi-amentenallergie für das Auftreten der IL verantwortlich ist, oder b die bei der IL gestörten Immunverhältnisse die Ursache für die ufgetretene Arzneimittelunverträglichkeit sind.

m Fall 3 (wenn eine kurzfristige Medikamenteneinnahme unmittelbar om Auftreten der IL gefolgt wird) ist es wahrscheinlich zu machen, aß die Medikamenteneinnahme das auslösende Agens war.

n diesen Zusammenhang gehört auch ein Fall, bei dem nach Absetzen es als Auslöser verdächtigten Medikaments (Diphenylhydantoin) ie Erscheinungen der IL ohne weitere Therapie verschwanden (89).

u 2. Folgende Infektionskrankheiten werden im zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der IL erwähnt:

Chronische Bronchitis (46,123,124)
Rötelninfektion (106)
Infektiöse Mononukleose (138)
Hepatitis B (20). Bei dem hier beschriebenen Fall findet sich ein pos. HBs-Antigen und in der Leberbiopsie ein

einer akuten Hepatitis entsprechendes Bild. Es wird darauf aufmerksam gemacht, daß eine Hepatitis B-Infektion zur T-Zell-Suppression und zur B-Zell-Hyperaktivität führen kann, wobei die Dysimmunität entweder vom Virus selbst oder von einem bei der Leberzellnekrose entstehenden Lipoprotein herrührt.

-Erkältung und grippaler Infekt (56,138,144)
Es ist nicht klar, ob es sich dabei um einen echten Infekt gehandelt hat oder ob die Symptomatik bereits zur IL gehört

-Parasitärer Befall (78,144) z.B.Toxokariasis (Infektion mit Toxocara canis bei (78))
-Impfung gegen Schweinegrippe (103)
-Influenzaimpfung (22,144)
-Hundebiß (48)
-Zahninfektionen (85)
-Chronische Osteomyelitis (52)
-Herpes simplex (22,116)

Außerdem finden sich vielfach pos. serologische Befunde gegen eine ganze Reihe anderer Krankheitserreger, wie z.B. Toxoplasmen (22,52,99,111,124,136),Rubeola-Virus (111),Epstein-Barr -Virus (12,111,138,139,166),Influenzaviren (111),Parainfluenzavirus (Sendai)(111),Treponema pallidum (29,111).

Allerdings müssen diese pos. Antikörpernachweise nicht unbedingt bedeuten, daß hier tatsächlich eine Infektion mit den genannten Erregern stattgefunden hat, es ist durchaus möglich, daß aufgrund der Dysimmunität bei der IL es zu falsch-positiven Reaktionen gekommen ist.

zu 3. Zusammenhänge mit neoplastischen Erkrankungen werden gelegentlich erwähnt:

(95) Mamma-CA,1 Jahr vor Auftreten der IL, behandelt durch Mastektomi

(46) früher Lymphosarkom der Tonsillen, Rectum CA und Larynx CA.

M8) Seminom in der Vorgeschichte, das durch Orchiektomie und
estrahlung erfolgreich behandelt wurde. Im Verlauf der IL trat
ann ein anaplastisches Adenocarcinom des Pankreas mit Leber-
etastasen auf.
45) Thymom, das operativ entfernt wurde.
57) Prostataadenocarcinom
M15) Lungencarcinom
88) Plasmozytom (auf eine Rippe beschränkt), das durch operative
Entfernung derselben ausgeheilt wurde.
ußerdem wird in 2 Fällen (52,60) auf eine familiäre Häufung
eoplastischer Erkrankungen hingewiesen.

ritt ein Neoplasma und die IL im Zusammenhang auf, so gibt es
rei Möglichkeiten der Erklärung:

. Der Tumor war vor der IL da und die IL trat als Folge des
latenten Tumors auf.
. Der Tumor folgte auf die IL, d.h. der gestörte Immunzustand
bei der IL ermöglichte das Auftreten des Tumors.
.. Beide Erkrankungen sind voneinander unabhängig aufgetreten.

u 4.:
ndere Erkrankungen werden gelegentlich in der Vorgeschichte der
L erwähnt :

atypische Polyneuropathie (99) (Guillain-Barré-Syndrom).
Autoimmunthyreoiditis mit Hypothyreose (39,154).
rheumatische Facialisparese (52).
Sjögren's Syndrom (95).
primär-chronische Polyarthritis (111: 2 Fälle; 4;45;115).
Thalassämia minor (29).

ei diesen Erkrankungen handelt es sich teilweise um Krankheiten,
ie mit einer Störung im Immunsystem in Zusammenhang gebracht
erden. Andererseits ist zu berücksichtigen, daß bei chronischen
rankheitsverläufen eine Einnahme von zahlreichen Medikamenten
rfolgt und diese zu einer chronischen Stimulation des Immun-
ystems führen kann.

ennert (Schweiz.Med.Wschr.111, 1108-1130 (1981)) erwähnt vier
älle einer histologisch definierten "Hyperimmunreaktion", die
n einer späteren Biopsie (2 Fälle) oder Autopsie (2 Fälle)
ie Histologie einer L. zeigten. Somit kann die "Hyperimmun-
eaktion" ein uncharakteristisches Vorstadium der L.X darstellen.
enaueres über den Zusammenhang ist aufgrund der geringen
allzahl bislang nicht bekannt.

1.2.2. Körperliche Befunde

Fälle von IL wurden bei Menschen aller Rassen und aus Ländern aller geographischen Regionen beschrieben (Tab.3), sodaß ethnologische und geomedizinische Gesichtspunkte von keiner großen Bedeutung sein dürften.
Das Durchschnittsalter der Erkrankten beträgt 60 Jahre (59,9 Jahre bei 398 Patienten aus der Literatur). Männer (56,2 %) sind etwas häufiger betroffen als Frauen (43,8 %) (bei 411 Fällen aus der Literatur), jedoch bestehen keine bedeutsamen Unterschiede in der Altersverteilung und dem Durchschnittsalter (Tab.6). (vgl. Tab. 4 und Darstellung 4)
Folgende Befunde können bei Patienten mit einer IL erhoben werden (Tab.5):
(Die nachstehenden Angaben in %Werten können nur ungefähr gelten, da etliche ausgewertete Literaturstellen exakte Angaben - insbesondere über negative (d.h. normale) Befunde -vermissen lassen.)

1. Lymphknotenvergrößerungen:

In 290 von 314 Fällen (=93%) wird eine generalisierte Lymphadenopathie , in 21 von 314 Fällen (7 %) eine lokalisierte Lymphadenopathie festgestellt. Die Lymphadenopathie kann sowohl superficielle, wie auch tiefe Lymphknoten erfassen. Erstere sind u.a. der Palpation zugänglich, letztere nur bei entsprechender Lokalisation im Abdomen, sonst können sie nur mit röntgenologischen Methoden untersucht werden. Über die Lokalisation örtlich begrenzter Lymphknotenvergrößerungen bzw. den Beginn generalisierter Lymphknotenvergrößerungen siehe 1.1.2.

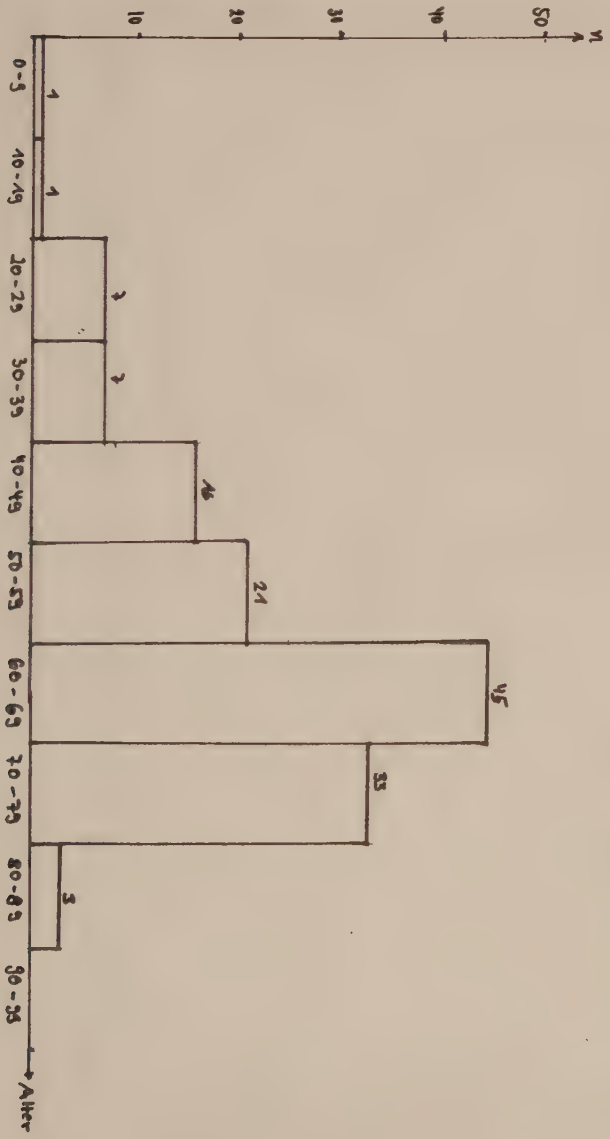
Besondere Erwähnung soll nur noch ein bei (34) beschriebener Fall finden, bei welchem im Epigastrium eine irreguläre Masse zu palpieren war, der hier als Beispiel für eine durch außergewöhnliche Vergrößerung der Palpation zugänglichen tiefen Lymphknotengruppe dienen soll.

In 18 Fällen (24,48,61,63,99,111,124,139,157) (6 % d.F.) wird über Lymphknotenschmerzen berichtet. Der beim M. Hodgkin häufig anzutreffende Alkoholschmerz besteht nicht.

2. Hepato- und Splenomegalie:
In 179 von 284 Fällen (=63%) wird eine Vergrößerung der Leber, in 191 von 283 Fällen (=67%) eine Vergrößerung der Milz gefunden. Dabei kann im Einzelfall eine Vergrößerung beider Organe, teilweise jedoch auch nur die eines von beiden vorliegen.

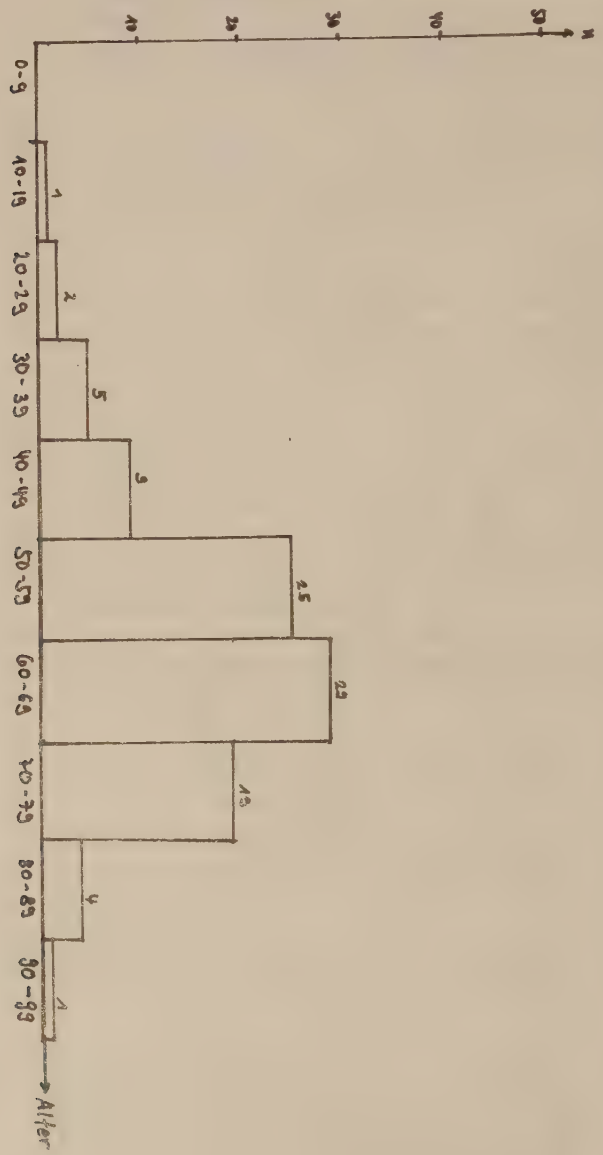
ellung 4: Altersverteilung der männlichen Patienten

(Gesamtzahl männlicher Patienten mit Altersangabe: 134)
Durchschnittsalter der männlichen Patienten: 59,0 J.



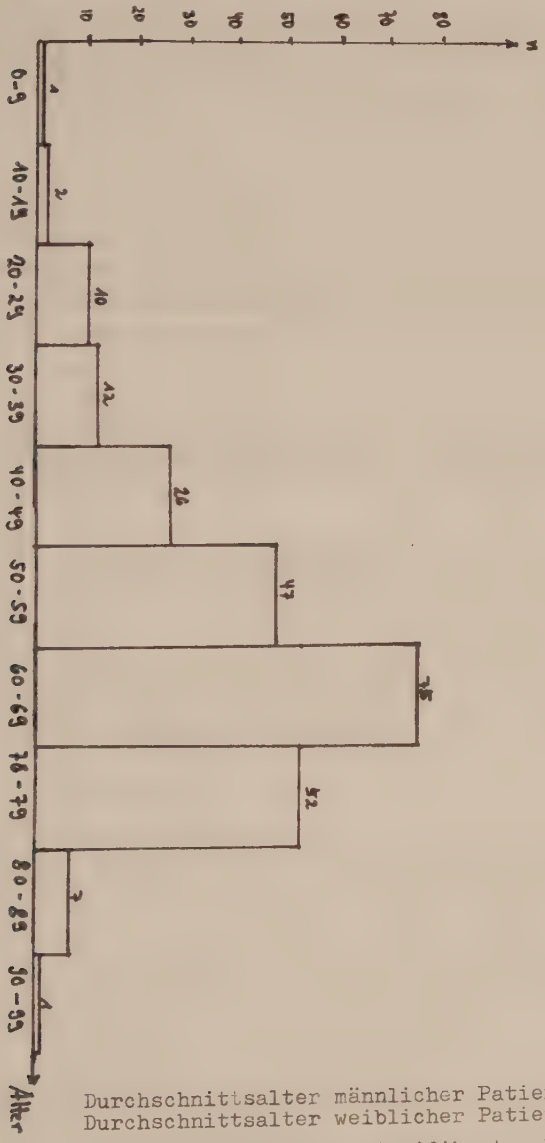
Darstellung 4: Altersverteilung der weiblichen Patienten

(Gesamtzahl weiblicher Patienten mit Altersangabe:96)
Durchschnittsalter der weiblichen Patienten: 58,3 J.



Darstellung 4: Altersverteilung aller Patienten

männliche Patienten: 134
weibliche Patienten: 96
Patienten ohne Angabe des Geschlechts: 4
Gesamtzahl : 234



Durchschnittsalter männlicher Patienten: 59,0 J.
Durchschnittsalter weiblicher Patienten: 58,3 J.

Es besteht also kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters bei männlichen und weiblichen Patienten.

Da bei der körperlichen Untersuchung die Vergrößerung beider Organe nur relativ unsicher zu quantifizieren ist, soll hier auf die Möglichkeit hingewiesen werden, daß durch entsprechende nuklearmedizinische Verfahren die Organgrößen besser quantifiziert werden können und dadurch ggf. eine Erfolgskontrolle der Therapie normiert werden kann.

3. Fieber:
Bei 212 von 291 Fällen (73%) wird Fieber festgestellt. Bei 36 Patienten (12%) findet sich die Angabe von Schüttelfrost. 69 von 286 Patienten klagten über Schwitzen (24%), 30 von 306 (10%) über Nachtschweiß. Teilweise liegt Fieber vom intermittierenden Typ vor, das gelegentlich dem Pel-Epstein-Typ ähnelt (46, 111).

4. Exantheme:
Bei 127 von 256 Patienten (50%) liegen Exantheme vor. In 46 Fällen (24%) finden makulo-papulöse Exantheme Erwähnung.
Des weiteren werden erwähnt:

-Exanthem mit zahlreichen Exkoriationen (123,167).
-Morbilliformes Exanthem (20,34,85,88).
-Skarlatiformes Exanthem (15,34).
-Urticaria (24,115,156).
-In einem Fall (150) eine graue Schuppung der Haut mit teilweise tiefen Furchen, die dem Ekzema craquelé ähnelt, verbunden mit Haarausfall. Noch ein weiteres Mal findet sich eine Schuppung der Haut bei (88).

Eine Purpura wird in 18 von 306 Fällen (6%) gefunden. Diese Purpura kann von petechialen Blutungen (1,64,155) bis hin zu flächigen Ekchymosen reichen (1,97,136).
Diese Purpura kann entweder auf eine Vaskulitis (34) und/oder auf eine hämorrhagische Diathese zurückgeführt werden.

In 7 von 306 Fällen (3%) finden sich tumoröse Hautinfiltrationen.

Lessana-Leibowitsch (75) hat in 4 Fällen die Hautmanifestationen genauer untersucht:
In 2 Fällen liegen juckende papulae und nodulae bis zu angiomatösen, flächigen Infiltraten, in den 2 anderen Fällen ein ebenfalls pruriginöses, diffuses, makulo-papulöses Exanthem, gelegentlich in Verbindung mit einer desquamativen Erythrodermie vor.

Trotz der unterschiedlichen äußeren Manifestation ist erstaunlicherweise das morphologische Korrelat dieser Erscheinungen in Form perivaskulärer immunoblastischer Infiltrate gleich.

In 97 von 278 Fällen (=35%) klagen die Patienten über einen Pruritus, der in den allermeisten Fällen in Verbindung mit den Exanthemen auftritt. In einem Fall (114) liegt ein Prurigo simplex acuta (Strophulus) vor, der eventuell parasitärer Natur ist.

In 4 Fällen wird ein Ikterus beschrieben (18,34,109,123) (vgl. 1.2.6. Leberfunktionsstörung).

5. Allgemeinsymptomatik:

107 von 306 Patienten (35%) geben Schwäche, Unwohlsein o. ä. an. In diesen Fällen wird auch der Befund eines reduzierten Allgemeinzustandes erhoben.

In 134 von 282 Fällen (48%) wird entweder subjektiv Appetitlosigkeit oder ein objektiv meßbarer Gewichtsverlust angegeben.

Die Allgemeinsymptomatik findet ihren Ausdruck in unspezifischen Beschwerden unterschiedlicher Art, wie z.B. "Muskelschwund"(53), Vomitus (88,109,127), Schwindel (56), "grippeähnliche Beschwerden" (20,159), Nausea (88), Schlaflosigkeit (88).

6. Schmerzerscheinungen:

Abgesehen von den schmerzhaften Beschwerden im Halsbereich und den Lymphknotenschmerzen werden folgende Schmerzerscheinungen angeführt:
-Schmerzen im Thorax in 6 Fällen (19,58,95,96,144).

-Schmerzen im Abdomen in 14 Fällen (19,32,46,55,88,95,106, 109,135,158,159),
wobei die Lokalisation der Schmerzen im Abdomen sehr unterschiedlich sein kann, teilweise in der Seite (95), teilweise im Oberbauch (88,106,159).

-Kopfschmerzen (56,115).

-rheumatische Beschwerden, Arthralgien, Myalgien in 32 von 297 Fällen (11%).

-In einem Fall liegen "generalisierte Schmerzen" vor (88).

7. Beschwerden im HNO - Bereich:

In 17 von 306 Fällen (6%) werden Halsbeschwerden angegeben. In 27 von 306 Fällen (9%) findet sich Husten, wobei es sich in den meisten Fällen um einen trockenen Husten handelt. Lediglich in 2 Fällen findet ein produktiver Husten Erwähnung, wobei 1 x der Auswurf als gelblich beschrieben wird.

Als Ursache der Halsbeschwerden kommen Pharyngitis (48,116,135), Tonsillenvergrößerung (34,87,109,136,152,158,164), Tonsillitis (56,61,88,136,144) in Frage.

In einem Fall (152) führt die massive Vergrößerung der Tonsillen sogar zu einer Obstruktion der oberen Luftwege, die eine akute Atemnot auslöst und eine Tracheotomie erforderlich macht.

In einem Fall (56) wird ein Tonsillenulcus angeführt; bei (136) finden sich kleine oberflächliche Schleimhautulcerationen am Zungenrücken, ferner eine akute Entzündung des ganzen Waldeyer'schen lymphatischen Rachenrings; bei (144) und bei (158) führen die Tonsillenvergrößerung und die Tonsillitis zur Dysphagie; bei (31,164) wird starke Heiserkeit erwähnt; bei (52) eine diffuse Schwellung der Nasenschleimhaut mit borkigen Belägen; bei (48) eine Stomatitis; bei (90) eine Angina.

8. Ödeme und Ergüsse

Bei 12 von 306 Patienten (=4%) werden Ödeme der Beine erwähnt.

Bei 21 von 292 Patienten (7%) finden sich Pleuraergüsse. Diese sind der körperlichen Untersuchung durch Perkussion zugänglich, werden aber meist durch die Röntgenuntersuchung des Thorax objektiviert. Die Pleuraergüsse sind meist steril, über ihre Zytologie siehe 1.

In 7 Fällen wird ein Aszites gefunden (34,85,87,119,146).

Angioneurotische Ödeme werden in 2 Fällen erwähnt (39,156).

Ödeme des Gesichtes und der Augenlider finden sich in mehreren Fällen (39,87,116,123,159).

Ödeme der männlichen Geschlechtsorgane (Penis und Skrotumödem) in 2 Fällen (39,109).

Anasarka (85).

Ödeme der oberen Extremitäten (87,123).

Bei (56) intermittierende Schwellungen an Händen, Kniegelenken und Knöcheln.

9. Neurologische Symptomatik:

Es finden sich:

- periphere Neuropathien in 2 Fällen (95,123)
  (In 1 Fall geht die Polyneuropathie der Beine in eine aufsteigende Paralyse über).
- RM - Kompressionssyndrom in 1 Fall (95).
- Parkinson - Syndrom in 1 Fall (115).
- Paraesthesie u. Steifheit der Extremitäten (64,99).

Hier soll auch darauf hingewiesen werden, daß die Blutungsneigung bei Patienten mit IL zu Blutungen am Augenfundus führen kann (34).

10. Symptomatik am Respirationssystem:

In 24 von 306 Fällen (8%) wird eine Dyspnoe erwähnt (auch als Orthopnoe (4,88) oder Keuchen (95,156) beschrieben).
Diese steht meist mit Infiltrationen der Lunge oder mit Pleuraergüssen in Verbindung. Nur einmal ist eine Obstruktion der oberen Luftwege die Ursache (152).

Die Störung der Atmung kann bis zur respirator. Insuffizienz reichen (siehe 1.2.6.).

Lungenfunktionsdiagnostische Messungen ergeben in 2 Fällen (59) eine deutliche Einschränkung der Lungenfunktion. Einmal wird auch eine Hämoptysis erwähnt (155).

11. Symptomatik seitens der Nieren:

Die Symptomatik ist nicht typisch, es kann zur Einschränkung der Nierenfunktion mit dem hervorstechenden Symptom der Oligurie (88,162) oder zur Hämaturie (9) aufgrund der hämorrhagischen Diathese kommen. (vgl. 1.2.6.)

12. Symptomatik von Seiten des Verdauungssystems:

Es finden sich in der Literatur eine Reihe uncharakteristischer Symptome, wie

- Vomitus (88,109,127)
- Diarrhoe (30,164)
- Meläna (155)
- Subileus (134)
- Obstipation (154)
- Dyspepsie (88).

1.2.3. Laborbefunde bei der IL

1. Das Blutbild (vgl.Tab.6)

Bei 200 von 282 Patienten (=71%) findet sich eine Anämie. Diese kann hämolytischer oder aregenerativer Art sein. Bei der hämolytischen Anämie sind in charakteristischer Weise andere Befunde vorhanden: z.B. eine Retikulozytose.

Zwar wird nur bei 20 Fällen (7%) eine hämolytische Anämie direkt als Befund angegeben, die Zahl ist wohl tatsächlich größer, wenn man bedenkt, daß bei 83 Fällen (29%) ein positiver direkter Coombs-Test vorhanden ist. In 18 Fällen (6,3%) wird eine Erhöhung der Retikulozytenzahl beschrieben.
Im Falle einer aregenerativen Anämie liegt im Blutbild eine Retikulopenie vor. Eine solche Verminderung der Retikulozytenzahl wird in 10 Fällen (3,5%) erwähnt.

Den Arten der Anämie entsprechend finden sich auch Befunde des Knochenmarkes (vgl.Ziff.b).
In zwei Fällen wird eine Hypochromasie (120,127), in 4 Fällen eine Anisozytose, meist verbunden mit einer Poikilozytose (59,120,127,155) erwähnt. Eine Polyglobulie wird bei (139) beschrieben.
Das weiße Blutbild zeigt in 73 von 277 Fällen (26%) eine Leukozytose, in 33 von 277 Fällen (12%) eine Leukopenie.

Unter den verschiedenen Arten weißer Blutzellen zeigen die Lymphozyten am häufigsten eine Veränderung ihrer Zahl. In 19 von 275 Fällen (7%) findet man eine Lymphozytose, in 68 von 273 Fällen (25%) eine Lymphopenie.

Eine Eosinophilie findet sich in 78 von 273 Fällen (29%). In 23 Fällen (8,6%) wird eine Plasmozytose des peripheren Blutes beschrieben. Unreife Vorstufen weißer Blutzellen können gelegentlich auftreten, z.B. Myelozyten und Metamyelozyten (106;167), ebenso eine Erhöhung der Zahl der stabkernigen Leukozyten (136). Atypische lymphoide Zellen werden in 13 Fällen bei (34), in je einem Fall bei (52,59,66,107) gefunden. Monozytoide Zellen im peripheren Blut finden sich bei (53), eine Monozytose findet sich in 4 Fällen (48,58,131).

Immunoblasten werden in 4 Fällen (19,20,69,85) gefunden. Allerdings ist es möglich, daß die beschriebenen monozytoiden Zellen bzw. Monozyten bisweilen tatsächlich Immunoblasten sind. Das Blutbild kann in seltenen Fällen pseudoleukämische Züge zeigen (124,138), teilweise erst nach Entwicklung eines malignen Lymphoms (32). Bei einem Patienten finden sich LE-Zellen (89).

Ursache der Leukopenie kann zum einen eine Funktionsstörung der Bildungsstätten weißer Blutzellen (insbes. der myeloischen Reihe) sein. Allerdings werden in 2 Fällen (115,124) Antileukozytenantikörper beschrieben, sowie in einem Fall bei (81) Antilymphozytenantikörper.
Die Verminderung der Leukozytenzahl, u.U. verbunden mit Funktionsstörungen bzw. unausgereifter Funktion der weißen Blutkörperchen wird als Grund für die hohe Infektanfälligkeit der Patienten angesehen.

In 60 von 269 Fällen (=22%) liegt eine Thrombopenie vor. Diese kann in direktem Zusammenhang mit einer Panzytopenie stehen (64). Neben der aregenerativen Thrombopenie wird bei (111) ein Fall mit Anti-Thrombozyten-Antikörpern beschrieben.

2. Knochenmark (vgl.Tab.6)
Aussagen über das Verhalten des Knochenmarkes bei der IL sind intra vitam möglich
-zytologisch durch die Sternalpunktion,
-histologisch durch eine Osteomyelotomie (meist des Beckenkammes),
-sowie postmortal bei der Autopsie (vgl.1.1.2).

Folgende Befunde werden erhoben:

In 26 Fällen besteht eine Eosinophilie, die im Zusammenhang mit der Eosinophilie des peripheren Blutes zu sehen ist.

In 21 Fällen ist die Myelopoese gesteigert, in 5 Fällen verringert. Auch hier bestehen Korrelate zum peripheren Blutbild, z.B. mit dem Auftreten unreifer Vorstufen von Leukozyten.

In 28 Fällen ist die Erythropoese gesteigert. Es handelt sich hierbei um die Reaktion auf die hämolytische Anämie, im peripheren Blutbild erkenntlich an der Retikulozytose.

In 16 Fällen ist die Erythropoese vermindert, es handelt sich um die Fälle einer aregenerativen Retikulopenie des peripheren Blutes.

In 9 Fällen wird eine Verringerung der Megakaryopoese gefunden, das Knochenmarkkorrelat einer aregenerativen Thrombozytopenie.

Der bei (154) beschriebene Fall einer Steigerung der Megakaryopoese in Verbindung mit einer Thrombopenie des peripheren Blutes kann als reaktive Hyperplasie aufgefaßt werden.

In 11 Fällen wird der Befund eines zellarmen Marks erhoben, in 1 Fall sind alle Zellreihen des Marks vermehrt.

In 73 Fällen ist die Zahl der Lymphozyten und Plasmazellen erhöht. Bei (124) finden sich atypische mononukleäre Zellen.

Histologisch wird in vivo in 26 von 65 Fällen (40%) eine Infiltration des Knochenmarks durch die IL nachgewiesen.(vgl. dazu 1.1.2.).Bei (19) wird ein atypisches Plasmazelleninfiltrat erwähnt.

In einem Fall wird von Lennert (111) eine Lymphopenie des Knochenmarks angeführt.

Die Knochenmarksinsuffizienz stellt also bei der IL einen nicht ganz seltenen Befund dar. Sie kann zum einen durch die Erkrankung selbst hervorgerufen sein, z.B. durch die Infiltration mit den zellulären Elementen der IL und einer damit verbundenen Verdrängung bzw. Funktionsstörung der eigentlichen Knochenmarkszellen oder aber als Nebenwirkung der Therapie mit Zytostatika, im Extremfall als Panmyelophthise,auftreten.

3. Plasmaproteine (vgl.Tab.7)

Das Gesamteiweiß ist in 41 Fällen erhöht, in 23 Fällen vermindert. Die Menge des Gesamteiweißes allerdings gibt erst in Verbindung mit der Elektrophorese interessante Aufschlüsse über das Verhalten der Plasmaproteine.

Befunde der Elektrophorese sind:

-Erhöhung der Albumine in 2 Fällen, Verminderung in 58 Fällen. Diese Albuminverminderung kann als Kompensationsmechanismus zur gleichzeitig vorliegenden Hypergammaglobulinämie verstanden werden.

-Erhöhung der α_1 Globuline in 9 Fällen,
Verminderung " " " 9 "
-Erhöhung der α_2 " " 16 "
Verminderung " " " 4 "
-Erhöhung der ß " " 10 "
Verminderung ß " " 7 "

In einem Fall (97) liegt eine monoklonale Erhöhung im $ß_2$ - Globulinbereich vor.

-In 196 von 274 Fällen (=72%) eine polyklonale Erhöhung der γ-Globuline, in 7 Fällen (2,5%) eine monoklonale Erhöhung der γ-Globuline, in ebenfalls 7 Fällen (2,5%) eine Verminderung der γ-Globuline.

Durch die Immunelektrophorese und die Immunpräcipitation ist es möglich, die polyklonale Hypergammaglobulinämie genauer zu spezifizieren bzw. die Art eines monoklonal erhöhten Immunglobulins zu identifizieren.

Folgende polyklonale Immunglobulinvermehrungen werden festgest

IgE - Vermehrung in 20 Fällen
IgM - " in 25 Fällen
IgA - " in 4 Fällen
IgE - " in 1 Fall (52)

Vermehrung von IgG + IgM in 16 Fällen
" " IgG + IgA " 12 "
" " IgG + IgE " 2 " (58,88)
" " IgM + IgA " 1 Fall (59)
" " IgG + IgM + IgA in 56 Fällen
" " IgG + IgM + IgA + IgD in 1 Fall (87).

Bei den Hypogammaglobulinämien wird eine Verringerung folgender Immunglobuline gefunden:

IgG	in	3 Fällen	(66,111,155)
IgA	in	3 Fällen	(20,111,156)
IgM	in	3 Fällen	(2Fälle bei 30;63)
IgG + IgA	in	3 Fällen	(2Fälle bei 111,157)
IgM + IgA	in	1 Fall	(139)
IgG + IgM + IgA	in	1 Fall	(111) .

Die monoklonal vermehrten Gammaglobuline werden identifiziert als:

IgG	in	2 Fällen	(94;134)
IgG $_{\kappa}$	in	2 Fällen	(3o,88)
IgG $_{\kappa}$ + IgA $_{\kappa}$	in	1 Fall	(69).

In 8 Fällen werden Kryoglobuline nachgewiesen, die z.B. IgM (97,155), IgA (97) oder IgG (155) enthalten. In 1 Fall (39) findet man ein Kryofibrinogen.

Durch die Störung der Plasmaproteinzusammensetzung und - menge kann es zu einer Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit kommen. Eine erhöhte BKS wird in 134 von 303 Fällen (=44%) erwähnt.

Autoantikörper und immunologische Befunde (vgl.Tab. 8)
Die Störung der immunologischen Verhältnisse bei der IL geht in vielen Fällen mit dem Auftreten von Autoantikörpern einher. In 83 von 193 Fällen (=43%) liegt ein positiver direkter Coombstest vor. In diesem Zusammenhang muß das Auftreten von hämolytischen Anämien gesehen werden. In 17 Fällen findet sich ein positiver indirekter Coombs-Test. Kälteagglutinine werden in 19 Fällen berichtet.

Antinukleäre Antikörper finden sich in 10 Fällen. Diese können gegen alle Bestandteile des Zellkerns gerichtet sein. Spezielle Antikörper gegen die DNA treten in 2 Fällen auf (30,109).

Antikörper gegen glatte Muskulatur finden sich in 26 Fällen, wohingegen Antikörper gegen Skelettmuskulatur nur in 1 Fall (66) und Antikörper gegen das Myocard ebenfalls nur in einem Fall (52) gefunden werden.

In 2 Fällen werden Antikörper gegen Leukozyten (115,124), in 1 Fall gegen Lymphozyten (81) gefunden. Diesen allerdings kann wohl kein größerer Anteil an einer Störung von Leukozytenzahl- bzw.-funktion zugerechnet werden.

In 2 Fällen werden Antikörper gegen Mitochondrien beschrieben (66,89).

Antikörper gegen Schilddrüsengewebe finden sich in 3 Fällen (30,66,154), wobei in letzterem Fall die Antikörper sowohl gegen das Thyreoglobulin, als auch Mikrosomen aus der Thyroidea gerichtet sind. Dieser letztere Fall ist mit einer klinisch manifesten Hypothyreose verbunden.

In einem Fall (34) sind Antikörper gegen IgG vorhanden, in einem weiteren (20) ein unspezifisches Antiagglutinin.

In 14 Fällen besteht eine Hypokomplementämie, wobei der Faktor C_{1q} 1 x, der Faktor C_3 6 x und der Faktor C_4 8 x verringert i
Die in 2 Fällen bestehende Hyperkomplementämie betrifft 1 x den Faktor C_3 (106) und 1 x den Faktor C_4 (15) .

Antikörper gegen verschiedene Infektionserreger zeigen in mehreren Fällen positive Titer:
in 10 Fällen gegen Toxoplasmose ,
" 4 " ein positives VDRL (Veneral disease research Labora
" 2 " positive Antistreptolysintiter (52,66) ,
" 3 " erhöhte Antikörpertiter gegen Rubella (106,111,123)
" 2 " gegen Zytomegalie (52,111) ,
" 1 Fall ein positives HBs - Antigen (20).
(vergl.auch Tabelle 2)

Ob diese erhöhten Antikörpertiter gegen verschiedene Infektionen in ätiologischem Zusammenhang mit dem Auftreten der IL stehen oder ob sie lediglich Ausdruck einer mit der IL verbundenen Alteration des Immunsystems sind, ist nicht geklärt.

In einem Fall (127) werden bei einem Patienten, der über Jahre hinweg Leberextrakt verabreicht bekommen hat, Antikörper gegen diesen festgestellt, die auch im Kryoglobulin nachgewiesen werden können. Die damit in Verbindung stehende Hypokomplementämie ist auf eine fortgesetzte Komplementaktivierung durch Antigen-Antikörper-Reaktionen zurückzuführen.

In 3 Fällen fällt der Test für C -reaktives Protein positiv aus (111,136) .

In 16 Fällen sind die Tests für Rheumafaktoren positiv.

Die Hautsensitivität als Gradmesser für die T-Lymphozytenaktivität ist bei 10 Fällen herabgesetzt.

In einem Fall (88) ist auch die Funktion des humoralen Immunsystems geschwächt, da die Antikörperbildung auf Tetanus-Toxoid und Salmonella typhi vermindert ist.

5.Enzyme

Folgende Enzymerhöhungen werden festgestellt: (vgl.Tab. 8)

In 20 Fällen Erhöhung der LDH i.S..
" 14 " " der alkalischen Phosphatase i.S..
" 8 " sind die Transaminasen erhöht.
" 1 Fall findet sich eine Erhöhung der γ-GT, sowie eine Erniedrigung der Cholinesterase, was auf einen Leberschaden hinweist (52).
In 1 Fall findet sich eine Erhöhung HBDH (136).
In 4 von 6 Fällen ist bei (58) das Lysozym i.S. erhöht.

6. Sonstige Laborbefunde (vgl. Tab. 8)

a) Blutchemie

In 10 Fällen ist das Plasma-Fe erhöht, dies wohl im Zusammenhang mit einer hämolytischen Anämie.

In 10 Fällen ist das Plasma-Fe erniedrigt, was auf Blutverlus - vermutlich im Zusammenhang mit der hämorrhagischen Diathese hinweist.

Das Bilirubin ist in 13 Fällen erhöht, dies steht ebenfalls mit dem vermehrten Abbau von Erythrozyten in Zusammenhang.

In 6 Fällen findet sich eine BSP-Retention, ein Zeichen für eine Störung der Leberfunktion.

Auf eine Störung der Nierenfunktion weisen eine Erhöhung des Harnstoffs i.S. (1,120,162) und des Kreatinins (1,109,120,16 hin, sowie eine verminderte Kreatininclearance (34).

Eine Erhöhung der Harnsäure i.S. (1,109,162,164) ist ein Zeic für einen erhöhten Zellumsatz, u.U. im Zusammenhang mit zytostatischer Therapie,und macht den Einsatz entsprechender uricosurischer Medikamente erforderlich.

Im Zusammenhang mit der hämolytischen Anämie ist zu sehen, da in 1 Fall freies Hämoglobin im Plasma vermehrt vorliegt (157)

Ferner ist bei (155) die totale EBK und das Haptoglobin erhöh

Die Folsäure i.S. ist in 2 Fällen erniedrigt (19,53), das Vitamin B_{12} in 1 Fall erhöht (19).

b) Harnbefunde

In 8 Fällen findet sich eine Bence-Jones Proteinurie. Andere Proteinurien finden sich in 11 Fällen, u.a. in Form einer Albuminurie (34,124), einer Ausscheidung von ß-Globulinen (1) oder polyklonalen γ- Globulinen (1,123,124).

Andere pathologische Harnbefunde sind:

Erythrozyturie (89,162)
Leukozyturie (89,109).

c) Elektrolyte

Verschiebungen im Elektrolythaushalt werden nur selten erwähnt:

Bei (142) eine Verminderung des Na i.S. und eine Erhöhung des K i.S., vermutlich als Folge eines Schwartz-Bartter-Syndroms.

Bei (144) eine Verminderung des Na i.S..

Bei (85) eine Verminderung von Na und Cl i.S..

d) Blutgerinnung

Gerinnungsstörungen sind selten beschrieben:

Bei (53) eine geringe Verbrauchskoagulopathie und eine Verminderung des Faktor VII.

Bei (4 u. 57) eine Hyperfibrinolyse.

Bei (135) eine nicht näher spezifizierte Verzögerung der Gerinnung.

Bei (19) eine verlängerte PTZ.

Alle diese zuletzt genannten Laborbefunde finden sich nur selten in der Literatur. Sie haben für die IL keine diagnostische Signifikanz, sondern ergeben sich aus Komplikationen oder Folgeveränderungen im Rahmen der IL.

1.2.4. Röntgenologische und nuklearmedizinische Befunde

1. Röntgenuntersuchung des Thorax (vgl. Tab. 9)

In 85 Fällen werden Röntgenuntersuchungen des Thorax erwähnt.

Dabei werden in 48 Fällen (56%) Adenopathien ,
" 33 " (39%) Infiltrate der Lunge,
" 18 " (21%) Pleuraergüsse angeführt .

a) Die diagnostizierten Adenopathien können sowohl die hilären, wie auch die mediastinalen, insbesondere die paratrachealen, Lymphknotengruppen betreffen. Im Röntgenbild bedeutet das entweder eine Vergrößerung der Hili oder eine Verbreiterung des Mediastinums (76).

b) Die Infiltrate des Lungenparenchyms sind unspezifisch. Sie können sowohl alveolärer, wie auch interstitieller Natur sein und beginnen häufig an der Basis (76). Es werden sowohl retikulär-streifige, als auch noduläre Infitratformen beschrieben. Meist ist das Infiltrat diffus, gelegentlich auch lokalisiert und umschrieben. Es ist bei der diagnostischen Interpretation des Röntgenbildes zu bedenken, daß bei der IL sowohl Lungeninfiltrate durch die IL selbst, als auch durch die IL begleitende Pneumonien vorkommen.

Die Verbindung von Befall des Lungenparenchyms und einer mediastinalen Adenopathie besitzt einen gewissen Wert für die Differentialdiagnose der IL. Nach Libshitz (76) liegt ein Lungenbefall in 44 % der Fälle bei der IL vor, während er nur in 11 % beim M.Hodgkin und in 4 % bei Non-Hodgkin-Lymphomen auftritt. Außerdem weist er darauf hin, daß eine Lymphadenopathie im vorderen Mediastinum beim M.Hodgkin nicht selten (45 %) ist, von ihm aber bei der IL überhaupt nicht beobachtet wurde.

c) Oft sind die Lungeninfiltrate mit Pleuraergüssen verbunden.

d)Nebenbefunde bei den Thoraxaufnahmen sind:

- in einem Fall wird eine Weichteilverdichtung im Nackenbereich festgestellt,
- in zwei Fällen wird auf Atelektasen hingewiesen und
- in einem weiteren Fall werden Rippenläsionen festgestellt.

2.Lymphangiographie: (vgl.Tab.9)

Bei 73 durchgeführten Lymphographien werden in 71 Fällen (97%) Lymphadenopathien festgestellt. Diese sehr hohe Zahl mag allerdings auch mit einer gewissen Selektivität bei der Indikationsstellung zur Lymphographie in diesen Fällen zusammenhängen.

Bei Serres (137) findet sich folgende Beschreibung des lymphographischen Bildes der IL:

- Befall aller dargestellten Lymphknotengruppen
- Symmetrie der Adenopathien
- mäßige Hypertrophie der Lymphknoten, vor allem in den inguinalen und iliakalen Ketten
- Meist randbetonte Begrenzung der Lymphknoten mit Darstellung der Randsinus
- Oft sehr schwache Trübung, wobei die Struktur der Lymphknoten einem feinen Schleier gleicht. In selteneren Fällen ist das Bild großfleckig oder sogar lückenhaft.

Rouanet (118) weist auf weitere Besonderheiten der Lymphographie bei der IL hin:

- Schnelle Füllung der Gefäße mit Kontrastmittel
- Häufig Schmerz bei der Kontrastmittelinjektion
- Milchig-schaumiger Aspekt der Lymphknoten.

Eine ausführliche Diskussion der lymphographischen Befunde findet sich auch bei Bruneton (13). Von 18 analysierten Lymphogrammen beschreibt er die Lokalisation der Adenopathien:

- in 8 Fällen (44%) als diffus mit Betonung der iliakalen Region
- in 7 Fällen (38%) als diffus ohne Vorherrschen einer einzelnen Lymphknotengruppe
- in 1 Fall (6%) als lokale und typische Vergrößerung mit einer mäßigen Hyperplasie in den anderen Regionen

- in einem Fall (6%) als lokale, atypische Vergrößerung im illiakalen Bereich
- in einem weiteren Fall als lokale und atypische Vergrößerung im Lumboaortalen Bereich.

Die Morphologie der befallenen Lymphknoten wird von ihm in 16 Fäl (89%) als schleierartig oder retikulär, davon 15 mal (83%) mit sc begrenztem Rand beschrieben (typisches Bild),

- in 5 Fällen (28%) als granulär,
- in 5 Fällen (28%) schleierartig oder retikulär mit einigen unscharf begrenzten Zonen,
- in 2 Fällen (11%) als lokalisierte Defekte,
- in 1 Fall (6%) als fortbestehende Trübung der Lymphgefäße.

In keinem Fall sind die Lymphknoten extrem vergrößert, ihr Durch- messer liegt im p.a.-Bild stets unter 2,5 cm, im Durchschnitt bei 1,2 cm.
In 3 Fällen durchgeführte Tomogramme zeigen ebenfalls das typisch schleierförmige oder retikuläre Aussehen mit Betonung der Randsir

Das lymphographische Bild gibt Anlaß folgende röntgenologische Differentialdiagnosen zu bedenken (13,118,137) :

a) Beim M.Hodgkin existieren befallene Lymphknoten neben nicht befallenen in derselben Lymphknotengruppe.

b) Bei Non-Hodgkin-Lymphomen ist die Lymphknotenvergrößerung stärk ausgeprägt und befällt nur einige Lymphknotengruppen. Außerdem sind die peripheren Sinus befallen, sodaß sich das typische Bi wie bei der IL nicht ergibt.

c) Bei Lymphknotenmetastasen besteht stets eine Blockade des Lymphflusses. Der Befall ist selten diffus (mit Ausnahme einig Metastasierungsformen des Seminoms und bestimmten entzündliche Veränderungen in der Folge von einigen Karzinomen).

d) Die Unterscheidung zur chronisch lymphatischen Leukämie ist schwierig, da alle Ketten befallen sind und die vergrößeren Lymphknoten ein granuläres Aussehen haben. Allerdings ist die Vergrößerung bei der CLL bedeutender.

e) Reaktive Lymphknotenveränderungen entzündlicher Natur finden sich u.a. beim M.Boeck, bei der TBC etc.. Die mäßig vergrößerten Lymphknoten zeigen keine Unterbrechung der Kontur und auch kein schattenhaftes Aussehen. Nur selten ist der Befall vollständig und diffus.

f) Bei Bindegewebskrankheiten finden sich mäßig vergrößerte Lymphknoten mit regelrechtem und mit granulärem Aussehen.

Aus den angeführten Beispielen ergibt sich, daß die Lymphographie zwar keine eindeutige Diagnose der IL erlaubt, jedoch in vielen Fällen hilfreich zur Unterscheidung von anderen differentialdiagnostischen Erkrankungen ist.

Als Nebenbefunde werden auch einmal eine Hepato- und Splenomegalie (76) erwähnt.

3. Leberszintigraphie: (vgl.Tab.9)

Bei 13 von 19 Fällen (68%) ergibt die Leberszintigraphie eine Hepatomegalie. Diese ist in den meisten Fällen mit einer gleichmäßigen Darstellung der Leber ohne Speicherdefekte verbunden, nur in 2 Fällen (39,135) werden Unregelmäßigkeiten in der Darstellung erwähnt.

4. Milzszintigraphie (vgl.Tab. 9)

Bei 16 von 20 Fällen (80%) ergibt die Milzszintigraphie eine Splenomegalie. Unregelmäßigkeiten in der Darstellung des Organs werden nicht erwähnt.
Die Leber- und Milzszintigraphie dienen vor allem der Visualisation und Quantifizierung der Hepato- bzw. Splenomegalie, sowie zum Ausschluß maligner Prozesse im Bereich dieser Organe, die mit Speicherungsdefekten verbunden sind.

5.Lymphknotenszintigraphie (vgl.Tab.9)

In 5 Fällen (44,106,118,136,152) werden Lymphknotenszintigraphien durchgeführt. Eine davon ergibt keine patholog. Befunde (106), bei einer weiteren wird die fehlende Darstellung eines Teils der iliakalen und paraaortalen Lymphknoten beschrieben (136), bei den verbleibenden 3 finden sich Lymphknotenvergrößerungen, vor allem im abdominellen Bereich (paraaortal, iliakal und inguinal), aber auch in anderen Lymphknotengruppen (cervical,axillär,mediastinal).

Die Lymphknotenszintigraphie wird meist mit Gallium 67 durchgeführt, das -im Experiment- vor allem von den Histiozyten der Lymphknoten gespeichert wird. Da allerdings der Gehalt an diesem Zelltyp bei der IL unterschiedlich sein kann, andererseits auch bei bestimmten Lymphomen (histiozytisches Lymphom) eine starke Speicherung stattfindet, hat die Lymphknotenszintigraphie eine eher lokalisatorische denn differentialdiagnostische Bedeutung(

6.Skelettübersichtsaufnahmen: (vgl.Tab.9)

Die Durchführung einer röntgenologischen Skelettübersicht wird in 6 Fällen erwähnt (34,95,109,131,141,154). In 5 Fällen davon werden keine Osteolysen nachgewiesen, in einem einzigen Fall (9 finden sich Läsionen an Rippen und Wirbel, eine Rippenläsion wi ferner in einem Fall als Nebenbefund bei einer Thoraxaufnahme erwähnt (88).

Skelettaufnahmen dienen vor allen Dingen zum Ausschluß neoplast scher Erkrankungen mit osteolytischen Prozessen (z.B.Plasmozyt

7.Andere röntgenologische und nuklearmedizinische Untersuchungen (vgl.Tab.9)

In einem Fall mit Infiltration der Lunge (167) wird eine Lunge perfusions- und Ventilationsszintigraphie durchgeführt um eine Verteilungsstörung nachzuweisen.

In einem weiteren Fall (96) wird durch Lungenperfusionsszintigraphie ein Infiltrat als Aktivitätsdefekt nachgewiesen, wobei durch ein Lungenangiogramm eine Lungenembolie ausgeschlossen w

Bei einem Fall mit einer großen Lymphknotenmasse im Bereich der Schilddrüse (154) wird durch ein Schilddrüsenszintigramm die Verdrängung der Schilddrüse und die Abgrenzung der Masse von dieser nachgewiesen. Zu diesem Fall findet sich bei der MDP eine Verdrängung des Ösophagus.

Bei (39) wird eine Kontrastmitteldarstellung der V.cava inf. durchgeführt um die Verdrängung und Kompression dieses Gefäßes zu objektivieren.

1.2.5. Therapie

Zur Behandlung der IL werden in der Literatur eine Reihe von Möglichkeiten genannt: In der Tabelle 10 wird für jeden Patiente dessen Fallbeschreibung in der Literatur auswertbar ist, die Therapieform danach bewertet, ob der Patient die Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Falles überlebt hat oder verstorben ist. Bei einer Reihe von Patienten werden mehrere Therapieformen versucht, in der Tabelle wird nur die zuletzt angewandte Therapie berücksichtigt. Folgende Möglichkeiten finde sich:

1) Keine Therapie
   Von 7 Patienten, die nicht behandelt wurden, sind 2 tot (29%) und 5 am Leben (71%).
2) Lediglich symptomatische Behandlung
   Von 8 Patienten sind 2 tot (25%), 6 am Leben (75%).
3) Kortikoide
   Von 68 Patienten, die mit Kortikoiden behandelt wurden, sind 26 (38%) tot, 42 (62%) am Leben.
4) 26 Patienten wurden ausschließlich mit Zytostatika behandelt, davon sind 17 (=65%) tot, 9 (=35%) am Leben.
5) 101 Patienten wurden mit Zytostatika und Kortikoiden behandel davon sind 58 (=57%) tot, 43 (=43%) am Leben.

Selten angewandte Therapieformen sind:

1) Levamisol (2 Patienten), beide am Leben (9,31)
2) Strahlentherapie
a) Strahlentherapie alleine (3 Patienten tot, 3 am Leben)
b) Strahlentherapie und Zytostatika (2 Patienten tot,2 am Leben)
c) Strahlentherapie +Zytostatika+Kortikoide (9 Patienten tot, 1 Patient am Leben)
3) Chirurgische Maßnahmen
a) Operative Entfernung eines isoliert befallenen Lymphknotens bei (52) führt zur vollständigen Heilung.
b) Operative Entfernung und Bestrahlung einer isoliert aufgetretenen Lymphknotenmasse bei (154), die ebenfalls zu einer vollständigen Heilung führt.
c) Bei (56) werden die befallenen Tonsillen operativ entfernt, des weiteren eine Behandlung mit Kortikoiden eingeleitet, was eine vollständige Remission der IL zur Folge hat.

Bei (29) wird 1 Patient, bei dem isoliert die abdominellen Lymphknoten und die Milz befallen sind, splenektomiert. Die Erkrankung bildet sich daraufhin zurück.

Azathioprin + Cortikoide (5 Patienten): 3 tot (60%),2 leben (40%).

Diskussion der einzelnen Therapieformen:

Unter den Patienten, die keine Therapie erhalten, sind 5 mit einer Spontanremission der Erkrankung. Bei einem (89) bewirkt allein das Absetzen des als Auslöser verdächtigten Medikamentes die spontane Remission.

In einem weiteren Fall (114), der durch einen Prurigo simplex acuta (Strophulus) gekennzeichnet ist und als parasitäre Erkrankung interpretiert wird, wird durch lokale und systemische antiparasitäre Behandlung eine völlige Remission der IL erreicht. Dies kann dahingehend gedeutet werden, daß durch die Entfernung des auslösenden Agens (hier der Parasit) die chronische Stimulation des Immunsystems beendet wird, was zur Remission der IL führt.

Zur symptomatischen Therapie der Erkrankung gehören u.a.:

-Antibiotika bei Infektionen
-Präparate mit Eisen und Folsäure, gegebenenfalls Bluttransfusionen, zur Behandlung der Anämie.
-Gaben von Sauerstoff und Euphyllin bei Dyspnoe
Bei respiratorischer Insuffizienz apparative Beatmung, in einem Fall (152) wird aufgrund einer Obstruktion der oberen Luftwege durch die massiv vergrößerten Tonsillen sogar eine Tracheotomie notwendig.
-Digitalispräparate zur Mitbehandlung einer (evt.altersbedingten) Herzinsuffizienz
-Allopurinol und Uricosurica zur Senkung erhöhter Harnsäurespiegel

Dennoch darf man die hohen Überlebenszahlen bei den Patienten ohne bzw. mit nur symptomatischer Therapie nicht dahingehend interpretieren, daß diese Therapieform in jedem Fall die beste sei, denn

1. sind wohl nur diejenigen Patienten nicht, bzw. nur symptomatisch behandelt worden, bei denen es sich um leichte Krankheitsverläufe handelte und
2. kann aus der geringen Zahl der vorliegenden Fälle kein endgültiger Schluß gezogen werden.

2. Von einer operativen und oder strahlentherapeutischen Behandlung in Verbindung mit oder ohne Gabe von Zytostatika und oder Kortikoiden wird allgemein abgeraten. Eine solche Behandlung erscheint nur dann sinnvoll, wenn

(1.) es sich nur um den isolierten Befall eines solitären Lymphknoten (52,154) handelt und die berechtigte Hoffnung besteht, damit alle Krankheitsherde auszuschalten, oder

(2.) palliativ, z.B. um ein Kompressionssyndrom zu behandeln (z.B.95)

Der oben geschilderte Fall einer Behandlung durch Splenektomie kann wohl zu Kategorie 1 gerechnet werden.

3. Die in zwei Fällen angewandte Behandlung mit Levamisol (9,31) ist im Zusammenhang mit den immunologischen Wirkungen dieses ursprünglich als Anthelmintikum gedachten Medikamentes, zu sehen (161):

Es ist in der Lage, bei chronisch entzündlichen Erkrankungen die Zahl der T-Lymphozyten zu erhöhen, was im Hinblick auf die gängige Theorie über die Pathogenese der IL von großem Interesse ist.

4. Die Anwendung einer monozytostatischen Therapie wird allgemein nicht empfohlen.

5. Die Anwendung einer aggressiven Chemotherapie (mehrere Zytostatika meist in Verbindung mit Kortikoiden) ist mit großen Nebenwirkungen verbunden, z.B. Panmyelopathie, in der Folge Anämie und vor allem Infektionsanfälligkeit .

Die Anwendung einer solchen aggressiven Therapieform muß auf 2 Fälle beschränkt bleiben:

1. Als kurzfristiger Stoß, wenn die allgemeinen Symptome der IL (z.B. die hämolytische Anämie) das Leben des Patienten bedrohen und anders nicht beherrschbar sind.

2. Eingesetzt nach den Regeln der Behandlung maligner Lymphome, wenn durch histologische Untersuchungen eine maligne Entartung, meist der Übergang in ein IBS, festgestellt wurde.

e Frage einer Fortsetzungstherapie nach einem polyzytostatischen
oß bei der Behandlung der IL (nicht des IBC!) durch kontinuier-
che Gabe von Kortikoiden und / oder niedrig dosierten Monozyto-
atika ist nicht geklärt. Sollte die Symptomatik durch die ein-
itige Anwendung der Polychemotherapie nicht völlig verschwunden
in, so kann man wohl doch eher zur Ansicht neigen, daß eine Fort-
tzungsbehandlung mit Kortikoiden -wenn es der Zustand erlaubt-
ch einiger Zeit in ausschleichender Dosierung einigen Vorteil
ingt.

Die Therapie der Wahl bei einer nicht mit gravierenden Komplikationen verlaufenden IL ist die Anwendung von Kortikoiden, wie die Ergebnisse der Literaturauswertung zeigen.
Daß darüber hinaus die Beseitigung event. auslösender Agentien und eine dem aktuellen Zustand angepaßte symptomatische Therapie (siehe oben) durchgeführt werden muß, sollte außer Frage stehen.
Dem Verhalten der Erkrankung auf die Therapie hin ist es auch zu überlassen, ob die Kortikoidtherapie kontinuierlich fortgesetzt wird, oder ob man sie mit ausschleichender Dosierung beenden kann.

Eine Kombination der Kortikoidtherapie mit dem Immunsuppressivum Azathioprin scheint keine Vorteile zu bringen.

In völlig unkompliziert verlaufenden Fällen ist es manchmal auch ratsam, vorerst gar keine Therapie anzuwenden und erst einmal auf eine Spontanremission zu warten. Erst bei einer Aggravierung der Erkrankung muß dann mit der Steroidtherapie begonnen werden. Auf jeden Fall aber ist eine kontinuierliche sorgfältige Überwachung des Patienten sowohl hinsichtlich des klinischen Befundes als auch hinsichtlich des histologischen Bildes unbedingt nötig, um Veränderungen des Krankheitsverlaufs (z.B. eine maligne Entartung) rechtzeitig zu bemerken und das therapeutische Verhalten daran orientieren zu können.

1.2.6. Prognose:

Im Verlauf der IL sind 3 Entwicklungen möglich (125):
1. Entstehung einer malignen Entartung.
2. Letaler Verlauf infolge anderer, nicht-neoplastischer Komplikationen.
3. Remission spontan oder nach Therapie.

Ad 1.: Maligne Entartungen (vgl. Tab. 11)
Die häufigste maligne Entartung der IL ist das immunoblastische Sarkom (IBS). Der Begriff IBS stammt von Lukes (79,80,81) und kennzeichnet eine monomorphe Proliferation von Immunoblasten.

Wenngleich auch Fälle berichtet werden, bei denen sich das IBS ohne eine vorangehende Alteration des Immunsystems entwickelt (68), so steht es doch häufig im Zusammenhang mit Erkrankungen des Immunsystems (16,77,81,82):
- M. Crohn
- M. Hodgkin
- chronisch lymphatische Leukämie
- M. Waldenström
- allergische Reaktionen wie chronische Urticaria oder Asthma
- rheumatoide Arthritis
- Sjögren's Syndrom
- systemischer Lupus erythematodes
- Alpha-Ketten-Krankheit
- Hashimoto's Thyreoiditis
- Zustand nach Transplantationen (unter immunsuppressiver Therapie)

Ferner findet sich das immunoblastische Sarkom auch bei Patienten im hohen Alter, da dieses den häufigsten Fall veränderter immunologischer Verhältnisse darstellt.

Es verwundert also nicht, daß das IBS auch im Zusammenhang mit der IL auftreten kann (25,29,32,37,55,59,77,81,88,109, 126,138,139,147,157,158,162).
Als erste haben Lukes und Tindle (81) 3 Fälle dieser Verbindung beschrieben.

llerdings wird nicht immer der Begriff IBS gebraucht, wenn es
ch nur um fokale Infiltrationen mit monomorphen Zellen, die
ansformierten Lymphozyten entsprechen, handelt (157). Dabei
nnen diese Infiltrationen auch nur in extranodalem Gewebe ge-
nden werden (z.B. in der Ösophagusmukosa bei (88)).

r Übergang von der IL zum IBS wird manchmal von einer drama-
schen Veränderung der Symptomatik der IL angekündigt, wie
B. starke Vergrößerung der Lymphknoten oder Verstärkung der
stemischen Krankheitserscheinungen.

rner kann man beim Übergang von der Immunoblastischen Lymphadeno-
pathie in ein IBS eine Zunahme des genetischen Materials
r Zellen (Hyperdiploidität) feststellen (6, evt. auch 54).

jeden Fall bedeutet das Auftreten eines IBS eine Verringe-
ng der mittleren Lebenserwartung im Vergleich zur alleinigen
. Es finden sich weniger vollständige Remissionen nach Thera-
e mit Cortikoiden oder Zytostatika, ebenso wie extranodale
kalisationen beim IBS wesentlich häufiger sind (77,100).

es und Tindle vermuten, daß durch eine Störung der Suppres-
funktion der T-Lymphozyten die Kontrolle über die Lympho-
entransformation verloren geht und dadurch eine Proliferа-
on von T- oder B-Zellen möglich wird. Somit kann die IL eine
stufe des IBS sein.

n Nathwani, Rappaport e.a. (100,101) wird das in der AIL ent-
hende maligne Lymphom "immunoblastisches Lymphom" (IbL) ge-
nt. Das IbL ist histologisch charakterisiert durch eines
er mehrere der folgenden morphologischen Kriterien:

Vielfache, dichte, gut abgegrenzte intra- oder extravasku-
re Haufen großer lymphoider Zellen. Diese können plasmazellu-
re Züge zeigen oder auch nicht.

2. Inseln ebensolcher Zellen, die aber gewöhnlich größer, weniger dicht und nicht gut abgegrenzt sind. Diese sind stets extrazellulär. Es können Zellen mit hellem ("klarem") Zytoplasma vorkommen.

3. Diffuse Proliferation großer, lymphoider Zellen, die den Lymphknoten teilweise oder ganz befallen kann. Kleine Lymphozyten sind hier charakteristischerweise selten. Die großen lymphoiden Zellen können
a. keine plasmazellulären Züge
b. plasmazelluläre Züge
c. fortgeschrittene plasmazelluläre Differenzierung ("plasmazelluläres Sarkom") oder
d. eine Beimischung von mittelgroßen lymphoiden Zellen, sowie von typischen oder atypischen Plasmazellen zeigen.

Neben den genannten morphologischen Kriterien muß das IbL entweder in Verbindung mit der AIL oder in ihrer Folge auftreten.

Nach den bisher aufgeführten morphologischen Kriterien wird es sich beim IbL um eine neoplastische Proliferation von B-Zellen handeln, durch die angeführte Definition (nach 101) wären allerdings T-Zell-Entartungen nicht auszuschließen, wenn es sich um eine diffuse Proliferation großer lymphoider Zellen ohne jeden plasmazytoiden Zug handelt.

Im Unterschied zum IBS, bei dem es sich um eine monomorphe Proliferation von Immunoblasten handelt, die den Lymphknoten herdförmig, teilweise oder vollständig befallen kann, wird von Nathwani, Rappaport e.a. eingeräumt, daß AIL und IbL nebeneinander vorliegen können. Dies läßt den Schluß zu, daß es sich bei deren Definition des IbL um eine etwas weiter gefaßte handelt als beim IBS, daß das IBS sozusagen ein fortgeschritteneres Stadium der malignen Entartung - dem reinen IbL ohne gleichzeitiges Vorliegen einer AIL entsprechend, ist.

Die Beschreibung von Fällen, bei denen in aufeinanderfolgenden histologischen Untersuchungen ein Fortschreiten der AIL hin zum IbL in Form eines diffusen fortschreitenden Ersatzes des Lymphknotengewebes durch eine neoplastische Zellproliferation beobachtet wird, ist der erste morphologisch gesicherte und nachvollziehbare Beweis für die mögliche maligne Entartung der AIL. Histologisch ist dieser Übergang in seinem frühesten Stadium durch die Gegenwart großer transformierter Lymphozyten in Haufen oder Inseln unterschiedlicher Größe charakterisiert. Schreitet die Erkrankung zum IbL hin fort, so fließen die Zellhaufen zusammen und bilden Gebiete monomorpher lymphoider Zellen, die oft plasmazelluläre Züge zeigen. Jetzt kann die Diagnose eines alleinigen IbL gestellt werden. Es werden allerdings auch alle Übergangsstadien zu beobachten sein, bei welchen beide Erkrankungen in Lymphknoten und befallenen anderen Organen nebeneinander vorliegen.

Nathwani, Rappaport e.a. vergleichen eine Gruppe von Patienten mit reiner AIL mit einer Gruppe von Patienten mit AIL und IbL:
Im Hinblick auf die Vorgeschichte, die Klinik und die Laborbefunde bestehen keine signifikanten Unterschiede.
Die Häufigkeit vollständiger Remissionen entweder nach Kortikoidgabe oder nach Chemotherapie oder nach beidem (63 % bei der AIL, 26 % bei AIL und IbL),
die mittlere Überlebensdauer (35 Monate bei der AIL, 6 Monate bei AIL und IbL), sowie
die Inzidenz und Ausdehnung maligner Lymphome bei der Autopsie unterscheiden sich bei beiden Patientengruppen signifikant.
Dies belegt zusätzlich die oben gemachten Annahmen hinsichtlich der malignen Entartung der AIL.
Das maligne Lymphom, das im Verlauf der AIL auftritt, muß nicht in allen Lymphknoten, nicht einmal in allen Schnitten eines einzigen Lymphknotens vorkommen, denn die neoplastischen Zellen können auf Haufen oder Inseln an einer einzigen Stelle beschränkt sein.

Die praktische Konsequenz aus dieser Beobachtung, sowie aus der Tatsache, daß eine maligne Entartung der AIL bereits in sehr frühen Stadien morphologisch identifiziert werden kann, ist:
1. Um eine gesicherte morphologische Diagnose stellen zu können ist es nötig, möglichst viele Schnitte einer Biopsie und -soweit möglich- möglichst viele Biopsien von verschiedenen Stellen des Körpers zu begutachten.
2. Durch Kontrollbiopsien - insbesondere dann, wenn sich in der klinischen Symptomatik plötzlich negative Veränderungen abzeichnen- ist es möglich, den Krankheitsverlauf zu verfolgen und maligne Entartungen rechtzeitig zu erfassen.
Eine andere interessante Beobachtung im Zusammenhang mit dem Auftreten eines IbL bei einer AIL ist, daß die meisten der neoplastischen Zellen in den Haufen oder Inseln keine Immunglobuline enthalten - im Gegensatz zu den Zellen außerhalb- und daß der Serum-Immunglobulin-Spiegel bei solchen Patienten im Verlauf der Erkrankung abfallen und sich eine Hypogammaglobulinämie entwickeln kann - im Gegensatz zur polyklonalen Hypergammaglobulinämie bei der AIL-. Dies würde bedeuten, daß die polyklonale Proliferation funktionstüchtiger Immunoblasten bzw. Plasmazellen bei der AIL durch einen neoplastischen Zellklon minderdifferenzierter oder funktionsuntüchtiger Immunoblasten beim IbL ersetzt werden kann.

Von Lennert (71) werden 2 Fälle erwähnt, bei denen sich aus einer Lymphogranulomatosis X ein T-Zonen-Lymphom entwickelt. In einem Fall handelt es sich um eine L.X mit zahlreichen Epitheloidzellen, bei welcher sicher keine T-Zell-Proliferation vorlag. Erst in einer späteren Biopsie wird ein relativ monotones T-Zonen-Lymphom gefunden. In einem zweiten Fall wird bei 3 Biopsien in 2-wöchigem Abstand die fortschreitende Entwicklung eines T-Zonen-Lymphoms aus einer L.X verfolgt.
Andererseits besteht die Möglichkeit, daß sich aus dem T-Zonen-Lymphom, einem Lymphom relativ niedrigen Malignitätsgrades, ein Lymphom höheren Malignitätsgrades entwickelt. Dieses letztere ist gekennzeichnet durch eine zunehmende Anaplasie der lymphozytären Zellen, die an Größe zunehmen. Schließlich findet man ein monotones Bild von Immunoblasten mit großen Nukleoli, das möglicherweise einem IBS vom T-Zell-Typ entspricht.

So besteht also(zumindest theoretisch) die Möglichkeit, daß ausgehend von der Lymphogranulomatosis X, einer benignen hyperreaktiven Lymphknotenveränderung, sich über ein Lymphom niederen Malignitätsgrades (hier das T-Zonen-Lymphom) ein Lymphom hohen Malignitätsgrades (vermutlich ein IBS vom T-Zell-Typ) entwickelt, wobei das eigentlich Interessante an dieser vorstehenden Entwicklung ist, daß es sich hier um eine maligne Entartung in der T-Zell-Reihe handelt und nicht, wie sonst üblich, um eine solche der B-Zell-Reihe.

In 2 Fällen werden plasmozytoide Lymphome (32,162) als maligne Entartungen der IL beschrieben. Hier entspricht der maligne entartete Zellklon einer relativ hohen Differenzierungsstufe der Immunoblasten.

Neben dem IBS besteht ferner die Möglichkeit, daß im Zusammenhang mit einer IL ein M. Hodgkin auftritt. Yataganas und Mitarbeiter beschreiben den Fall eines 33-jährigen Mannes, bei dem nach 22 Monate dauernder IL autoptisch neben dieser zahlreiche typische zwei- oder mehrkernige Reed-Sternberg-Zellen in Lymphknoten, Leber und Milz nachzuweisen waren, die die Diagnose eines M.Hodgkin vom gemischtzelligen Typ erlaubten. Da der M.Hodgkin möglicherweise im Zusammenhang mit einem Defekt des T-Zell-Systems auftreten kann, vermuten Yataganas e.a., daß durch die IL, die mit einer Störung bes B- und T-Zell-Systems verbunden ist, das Auftreten eines M.Hodgkin begünstigt werden kann (164).

Eine andere seltene maligne Komplikation der IL ist die akute Leukämie, die sich in der zur Verfügung stehenden Literatur ebenfalls nur ein einziges Mal findet (90).

Nicht selten findet sich in der Elektrophorese eine monoklonale Gammopathie im Rahmen einer IL, auch wenn sonst keine Zeichen für eine maligne Erkrankung sprechen. Eine solche monoklonale Hypergammaglobulinämie kann als Zeichen eines neoplastischen Zellklons interpretiert werden, auch wenn es mit morphologischen Methoden -noch- nicht möglich ist, diesen zu lokalisieren (40).

Die Auswertung der Literatur ergibt in 87 von 498 Fällen (=17%) das Auftreten eines IBS (bzw. IbL) in der Folge einer IL. Berücksichtigt man auch die anderen malignen Erkrankungen nach einer IL, so entartet eine IL in 93 von 498 Fällen (= 19 %). Die von Lukes und Tindle angegebene Rate von 25 IBS unter 100 Fällen einer IL (= 25 %) (82) ist vermutlich aufgrund der von beiden Autoren strenger gestellten histologischen Definition der IL etwas höher als die oben angeführte.
Man kann also zusammenfassend feststellen, daß eine IL in etwa 20 (-25) % der Fälle malige - meist als ein IBS- entartet.

Ad 2.:Nicht-neoplastische Komplikationen (vgl.Tab.12)
Der letale Verlauf der IL rührt in den meisten Fällen von einer nicht-neoplastischen Komplikation her. Solche Komplikationen sind

1. Infektionen
   Diese Infektionen können sich in verschiedenen Organsystemen manifestieren, u.a. als (vgl.Tab.12) :
   Pneumonie
   (1, 2, 4, 15, 18, 19, 31, 34, 39, 48, 53, 58, 61, 75, 81, 88, 90, 93, 95, 103, 106, 107, 109, 111, 115, 120, 127, 139, 141, 144, 146, 150, 159, 167)
   Meningitis (95,115)
   Sepsis (4, 34, 39, 58, 61, 65, 66, 81, 88, 90, 107, 111, 116, 119, 123, 155, 156, 157)
   Herpes zoster (34)
   Hepatitis (Serumhepatitis) (39,81)
   Purulente Peritonitis (39,156,88)
   Purulente Pleuritis (39,90)
   Purulente Pleuroperikarditis (143)
   (Virus-) Adrenalitis (39)
   Meningoencephalitis (39)
   Purulente Tracheobronchitis (39,155)
   Harnwegsinfekt (39,146)
   Herpesconjunctivitis (39)
   Herpes labialis (60,115)
   Otitis (144)
   Tonsilitis (115,143) , Sinusitis (109)

Örtliche Abszesse z.B. an der Stelle der Lymphknotenbiopsie(120).
Als Erreger werden in der Literatur genannt (vgl.Tab.12)

-Pilze:
Candida albicans (95,146)
Cryptococcus neoformans (88)
andere Pilzinfekte von Lunge, Hirn, Gastrointestinaltrakt und Schleimhäuten (81,139)

-Protozoen:
Pneumozystis carinii (48,81,95,103,111)

-Bakterien:
.Gram-negative Stäbchen: Moraxella (116)
Pseudomonas (4,39,81,88,95)
Escherichia coli (156)
Proteus (39)
.Gram-positive Stäbchen: Listeria monozytogenes (39)
.Nokardia : (88)
.Gram-positive Kokken : Enterococcen (39)
Staphylococcus aureus (4,155)
Pneumokokken (127)

-Viren :
Herpes simplex-Virus (10,39,48,60,95,115)
Varizellen (Herpes zoster) -Virus (34,90)
Zytomegalie-Virus (39,46,95,111,155)

Sowohl die Lokalisation als auch das Erregerspektrum dieser Infektionen weisen auf die eigentliche Ursache hin:
Eine Insuffizienz der Immunabwehr.
Diese Insuffizienz kann auf zwei verschiedenen Störungen beruhen:

a) Störung der zellulären Immunantwort (48,159), d.h. der T-Zell-Funktion, was auch in den häufig negativ ausgefallenen Hauttesten für diese Form der Immunität zum Ausdruck kommt, und/oder
b) Störung der humoralen Immunantwort, infolge einer Alterierung der Immunglobulinproduktion. Die bei der IL auftretende Hypergammaglobulinämie bedeutet also die Produktion von inadäquaten, d.h., für die Infektionsabwehr momentan nicht benötigten Immunglobulinen.

Die Immuninsuffizienz ist zum einen die direkte Folge der Erkrankung selbst, zum anderen kann sie noch durch den therapeutischen Einsatz von Kortikoiden und Zytostatika zur Behandlung der Grunderkrankung aggraviert werden. Eine solche iatrogen ausgelöste Verschlechterung des Zustandsbildes endet häufig leta

2. Hämorrhagische Diathese:
Klinische Manifestationen der häm. Diathese können u.a. sein:
Hautblutungen, deren Ausdehnung von Petechien bis hin zu flächigen Hämatomen reichen kann (1).
Blutungen im Gastrointestinaltrakt (46,64,81,147,155) insbesondere in Verbindung mit Ulcera der Schleimhaut. Diese Blutungen werden in der Form von Hämatemesis, Meläna (155) oder frischen Blutungen aus dem Rektum (53) bemerkt.
Hämorrhagische Ergüsse in Thorax und Abdomen (64).
Hirnblutung und in der Folge Hemiparese (156), akutes subdurales Hämatom (106) .

Die Blutungsneigung kann aus drei Gründen auftreten:

a) Vaskuläre Schädigung (z.B. 33)

b) Thrombopenie (siehe 1.2.3.)

c) selten plasmatische Gerinnungsstörung (siehe 1.2.3.)

3. Neuropathien
(125) beschreibt eine Patientin mit Polyneuropathie, Hyperästhesie und aufgehobener Temperaturempfindung in den unteren Extremitäten ,
(123) einen Fall von Polyneuropathie der Beine, übergehend in eine aufsteigende Parese ,
(135) zwei Fälle mit peripherer motorischer und sensorischer Neuropathie ,
(95) einen Fall von peripherer Neuropathie, sowie einen weiteren Fall eines Rückenmarkskompressionssyndroms ,
(64,99,156) Parastesien der unteren Extremitäten.

Als Ursachen für diese Polyneuropathien werden diskutiert:

Perineurale Infiltration im Bereich der peripheren Nerven (125),
Infiltration des Epiduralraums (125),
direkte Infiltration des zentralen Nervengewebes (159) oder
ein paraneoplastisches Sydrom (125).

4. Leberfunktionsstörungen

Ein Befall des Lebergewebes wird vielfach beschrieben. Selten aber resultiert daraus eine vitalgefährdende Funktionsstörung. Fälle von Leberversagen finden sich bei (30,81,123,155, evt. 39,84).
Die Leberfunktionsstörung manifestiert sich meist mit einem Ikterus.
Ursachen des Leberversagens können sein:

Kompressionen der ableitenden Gallenwege durch schwere Fibrosierung des lymphatischen Gewebes im Bereich des Retroperitoneums und der Leberpforte (123).

Massive Leberzellnekrosen (81) im Zusammenhang mit der Proliferation lymphatischer Zellelemente im Bereich der Periportalfelder.
In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, daß aufgrund der Immuninsuffizienz und häufig stattfindender Transfusionen zur Behandlung der Anämie ein hohes Hepatitisrisiko besteht.

5. Nierenversagen

Im Verlauf der IL kann es zu einem akuten Nierenversagen kommen (4,34,39,58,81,84,107,109,119,144,156,158,162,164).

Ursachen des Nierenversagens können sein:
(162) findet bei zwei Patienten Nierenveränderungen in Form von glomerulären Läsionen, einmal als minimal change Glomerulonephritis, ein anderes Mal als diffus-proliferative Glomerulonephritis mit nekrotisierender Arteriitis .
In beiden Fällen können immunglobulinhaltige Ablagerungen in den Glomeruli nachgewiesen werden.

(39) beschreibt einen Fall mit akuten, tubulären Nekrosen als Nebenwirkung einer Gentamyzintherapie.
(81) führt zwei Fälle von akutem Nierenversagen auf "toxische" Faktoren zurück.
(156) schildert einen Fall, bei welchem es infolge einer Ureterobstruktion durch die vergrößerten paravertebralen Lymphknoten zur Urämie kommt.
Ferner werden bisweilen Infiltrationen der Niere (bei 6 % der Patienten) beschrieben, die jedoch nicht immer mit einer Nierenfunktionsstörung verbunden sein müssen.

6. Gefäßverschlüsse und Durchblutungsstörungen
Mehrfach wird auf Durchblutungsstörungen in verschiedenen Körperbereichen hingewiesen:

-Lungenembolien, die in der Folge zur respiratorischen Insuffizienz führen können oder - falls sie mit Keimen besiedelt sind- multiple Lungenabszesse hervorrufen können (4,46,123,155).
-Digitale Nekrosen, teilweise in Verbindung mit einem Raynaud-Syndrom (46) oder einer Vaskulitis (95), in Verbindung mit Immunglobulinablagerungen in den Arteriolen der Dermis (15,30).
-Gefäßverschlüsse im Bereich des Gastrointestinaltraktes (durch Thrombosen aufgrund einer Vaskulitis) können zu Nekrosen (hier des Colons und der Gallenblase) führen(35).
-Kompression der Vena cava durch massive Vergrößerung der abdominellen Lymphknoten (95).
Als Gründe für Durchblutungsstörungen kommen also in Frage:

-Kompression der Gefäße von außen durch die vergrößerten Lymphknoten ,
-Vaskulitis -evt. durch Ig-Ablagerungen in den Gefäßwänden- begünstigt die Thrombenbildung.

7. Magen - Darm - Ulcera

Ulcerationen der Schleimhaut in Ösophagus, Magen und Intestinum wurden mehrfach beschrieben:

(81)(4 Fälle)Ösophagus + Magen
(46) Magen
(53) Rectum (Profuse rektale Blutung)
(1) Ösophagus
(58) (Pseudomembranöse Colitis)
(88) Magen (perforiert)
(155)Magen und Duodenum; ulcerierte Proktitis
(156) (perforiert)
(115) Analulcus
(109) Magen .

Diese Ulcera können zwei einschneidende Folgen haben:

-Perforation des Ulcus und in der Folge Peritonitis,
-Blutung aus dem Ulcus und dadurch Verstärkung der Anämie.

Als Ursachen des Ulcus können in Frage kommen:

a) Vaskulitis und damit verbundene Durchblutungsstörung der Mukosa
b) Auftreten des Ulcus als Nebenwirkung der Steroidmedikation.

8. Anämie

Im Zusammenhang mit der IL findet sich häufig eine Anämie (siehe 1.2.3.). Sie tritt manchmal als"plötzlicher HB Sturz"ein. Die Anämie kann in zwei Formen auftreten:

a) Aregenerative Anämie (im schlimmsten Fall zusammen mit einer Thrombopenie als Panzytopenie bei einer Knochenmarksaplasie)
b) Hämolytische Anämie (häufig mit pos. Coombs-Test verbunden)

Die Anämie kann bei der IL von vorneherein oder als Folge der zytostatischen Therapie auftreten.

Die Folgen der Anämie für den Gesamtorganismus (u.a.Hypoxämie, Kreislaufbelastung) können den Allgemeinzustand des Patienten wesentlich verschlechtern.

9. Respiratorische Insuffizienz

Eine Infiltration der Lunge durch die IL wird mehrfach röntgenologisch vermutet und in der Autopsie festgestellt. Eine unmittelbare Beziehung zum Ableben des Patienten durch eine respiratorische Insuffizienz ist allerdings nicht so häufig(1

Ursachen für eine respiratorische Insuffizienz bei der IL können sein:

-Infekte: Broncho- und Lobärpneumonien, Pilzinfekte, Infestationen mit Pneumozystis carinii,Virusinfekte mit dem Zytomegalievirus.
-Direkter Befall des Lungengewebes durch die IL (4,45,59,96,107,116,167).
-Lungenembolien (4,46,123,155),auch embolische Lungenabszesse (66).
-Fibrinöse Pleuritis (39,90,106).
-Lungenödem (58).
-Pleuraergüsse (18,59,91,118) Chylothorax (87),hämorrhagischer Erguß im Thorax (64).
-Lungenfibrose (103).
-Obstruktion der oberen Luftwege durch massiv vergrößerte Tonsillen (152).

10. Andere seltene Komplikationen der IL sind:

-Darmverschluß (35).
-Akute Paukreatitis (81 in 2 Fällen).
-Massiver Aszites bis zum Chyloperitoneum (87,119).
-Schwartz-Bartter-Syndrom(ADH Mangel infolge Insuffizienz der ADH-Sekretion oder ADH-Resistenz der Niere).
-Pericarditis (144), Pericarderguß (83).
-Nebenwirkungen der Kortikoidtherapie:u.a. Steroiddiabetes (85,103).

Die häufigsten Ursachen für das unmittelbare Eintreten des Todes stellen ein dekompensierter Schock (66,107,109,131) unter septischen Temperaturen und Gerinnungsstörungen (4;156) oder ein Rechtsherzversagen (48) dar.

Ad.3.: Remissionen und Prognose (vgl. Tab.13)
Die Prognose der IL ist ungewiß.

Aus der Auswertung der in der Literatur beschriebenen Fälle ist zu entnehmen, daß in 153 von 288 Fällen (53 %) der Tod eintrat, während in den übrigen 135 Fällen (47%) Remissionen oder Stillstände der Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der entsprechenden Artikel vorlagen.

Remissionen können in seltenen Fällen spontan auftreten oder nachdem lediglich das "auslösende" Agens abgesetzt wurde (89), häufiger finden sie sich bei behandelten Fällen, sowohl nach einzeitiger Behandlung ohne Fortführung der Therapie, als auch unter kontinuierlicher Langzeittherapie.

Eine Sonderstellung nehmen die Fälle ein, bei denen nur ein einzelner Lymphknoten isoliert befallen ist (52) und man annehmen kann, daß durch eine operative Entfernung desselben eine vollständige Remission der IL erreicht wird.

Ferner sind auch stationäre Krankheitsverläufe möglich, bei denen - unter fortgesetzter Therapie - die Erkrankung nicht weiter fortschreitet, die pathologischen Laborwerte oder auch die körperlichen Befunde aber weiter vorhanden sind.

Genaue Angaben über die Überlebensdauer der Patienten finden sich in größeren Studien:

Nach Lukes (81) sind von 28 Patienten mit IL 18 innerhalb von 6 - 192 Monaten (Median von 15 Monaten) nach der Diagnosestellung gestorben, während 10 Patienten zwischen 6 und 72 Monate (Median von 13 Monaten) nach Diagnosestellung am Leben sind.
Nach Lennert (111) leben von 41 Patienten mit L.X noch 23 (2-60 Monate nach Diagnosestellung), 18 sind gestorben (innerhalb von 1-42 Monate nach Diagnosestellung).
Frizzera (39) teilt die 24 Patienten in 2 verschiedene Gruppen ein:

1) Patienten mit langer Überlebenszeit (24-67 Monate).
   Zu diesen Patienten gehören sowohl solche, mit oder ohne intermittierender niedrig dosierter Steroidtherapie (aber ohne intensive Chemotherapie) (6 Patienten), wie auch solche, die verschiedene Arten zytotoxischer Chemotherapie erhalten haben (5 Patienten).
2) Patienten mit einem schnellen Verlauf der Erkrankung (von 1-19 Monaten Dauer), die -gleich welche Therapie dem Patienten verabreicht wurde- rasch zum Tode führt (13 Patienten).

Er muß allerdings zugestehen, daß es keine sicheren Unterscheidungsmerkmale zwischen den Patienten beider Gruppen gibt. Er weist lediglich darauf hin, daß die Patienten mit langer Überlebenszeit im histologischen Befund häufiger eine Eosinophilie zeigten, und eher etwas jünger waren als die Patienten der zweiten Gruppe. Insgesamt sind von 24 Patienten 16 gestorben (nach 1-45 Monaten) während 8 (nach 24-67 Monaten) noch leben.

Nach Flandrin (34) sind von 14 Patienten 10 nach durchschnittlich 7 Monaten (1-30 Monate) gestorben, während 4 nach durchschnittlich 44 Monaten (12-78 Monate) noch leben.

Nach Moore e.a. (95) sind von 14 Patienten 10 gestorben (nach 6 Wochen bis 5 Jahren, im Durchschnitt 19 Monaten), während 3 Patienten nach 15 Monaten, 61 Monaten und 7 Jahren noch leben. (Bei einem Patienten fehlen die Angaben.)

Nach Meuge und Mascarel(90) sind von 13 Patienten 11 nach 2-40 Monaten (Median 12 Monate) gestorben, während 2 Patienten (beide 9 Monate) noch am Leben sind.

Von den 16 Patienten der Statistik von Ironside und Cornell (58) sind 9 Patienten (nach 1 Monat bis 22 Monate; Median 3 Monate; 1 Patient ohne Angaben; 1 Patient nicht berücksichtigt, da Tod aus anderer Ursache) gestorben, während 7 Patienten (zwischen 5 und 28 Monaten; Median 21 Monate) noch am Leben sind, 2 davon (5 bzw. 6 Monate nach Diagnosestellung) mit vorhandener Erkrankung.
Welche Konsequenz ergibt sich daraus für den Kliniker?

Eine sichere Prognose der IL kann nicht gestellt werden.

Da jedoch selbst nach 16 Jahren (nach 81) noch Todesfälle möglich sind, darf eine Remission nicht dazu verleiten, das Krankheitsgeschehen als abgeschlossen zu betrachten. Vielmehr sind auch über einen längeren Zeitraum hinweg Kontrolluntersuchungen angezeigt, um rechtzeitig ein Wiederauftreten der IL zu bemerken. Andererseits darf man nach der Diagnosestellung "IL" die Prognose keineswegs als infaust betrachten, denn immerhin sind 47 % der Patienten der in der Literatur geschilderten Fälle noch am Leben, teilweise bis zu 84 Monate (nach 95) nach Diagnosestellung.

2. Auswertung zweier Fälle immunoblastischer Lymphadenopathie
2.1. Kasuistik des Falles M. F.
2.1.1. Klinik
2.1.1.1. Anamnese und körperlicher Befund

Der Patient M.F. (geb. Mai 1906), früher von Beruf Hausmeister, jetzt Rentner, ist, nachdem er nicht näher bezeichnete Kinderkrankheiten überstanden hatte, im Jahre 1927 wegen einer Leistenhernie links operiert worden. Während des 2. Weltkrieges und der nachfolgenden Kriegsgefangenschaft ist er an Gelbsucht erkrankt, 1950 wurde bei ihm eine Fettleber festgestellt. 1958 soll er einen Herzinfarkt erlitten haben. 1965 befand er sich wegen neuralgiformer Beschwerden im Bereich des V.3 kurze Zeit in stationärer Behandlung. Er wurde nach 9 Tagen, nachdem sich die Beschwerden wesentlich gebessert hatten, entlassen. Röntgenologisch waren keine pathologischen Veränderungen im Bereich des rechten Unterkiefers festgestellt worden. 1969 war der Patient erneut wegen seiner Trigeminusneuralgie in stationärer Behandlung, ebenso im Frühjahr 1977. Die Familienanamnese ergab keine Besonderheiten, der Vater des Patienten war mit 36 Jahren, die Mutter im Alter von 40 Jahren an einer Tuberkulose gestorben.

Der behandelnde Hausarzt weist bei der Einweisung neben der Trigeminusneuralgie und der chronischen Fettleber noch auf eine vorbestehende Coronarsklerose hin. Der Patient wurde hausärztlicherseits mit einem Leberschutzpräparat (Essentiale-forte) behandelt. Seit ca. 1 Woche vor der stationären Aufnahme am 24.8.77 hat der 71 Jahre 3 Monate alte Patient eine Schwellung in der linken Leistengegend mit einer Vorwölbung der Haut in diesem Bereich bemerkt. Unter der Diagnose „Rezidivleistenhernie links" wird er in die chirurgische Abteilung eingeliefert.

Die erste körperliche Untersuchung ergibt eine Schwellung im Bereich der alten OP-Narbe, sowie eine leicht bräunliche Verfärbung der Haut in diesem Bereich. Bei der Palpation des linken Leistenkanals kann der Anprall eines reponiblen Bruchsackes getastet werden.

araufhin wird der Patient am 30.8.77 in Lumbalanästhesie operiert: ach der Excision der alten Narbe stößt der Operateur nach Durchrennung der Subcutis sofort auf derbe, zusammenhängende Drüsenonglomerate. Diese werden exstirpiert und einer histologischen ntersuchung zugeführt. Danach kann eine etwa hühnereigroße, direkte eistenhernie festgestellt und die vorhandene Bruchpforte verchlossen werden. Beim Abtasten der Innenseite der Darmbeinschaufel erden auch dort derbe Drüsenpakete gefunden. Nachdem die Operationsunde primär verheilt ist, wird der Patient auf die innere Abteilung erlegt.

ei der Erhebung der Anamnese gibt der Patient an, daß er seit inigen Wochen keinen Appetit mehr habe, einen Ekel gegen Wurst nd Fleisch verspüre und seit ca. 6-8 Wochen 10 kg abgenommen abe. Ferner liegt Nachtschweiß vor. Alkoholschmerzen werden nicht ngegeben, der Patient zeigt keinen wesentlichen Alkoholabusus, uch ist er seit etwa 1/2 Jahr Nichtraucher.

ei der körperlichen Untersuchung (am 8.9.) befindet sich der 8 kg schwere und 164 cm große Patient in noch gutem Allgemeinustand, Ernährungszustand und Kräftezustand sind reduziert, der atient klagt über Müdigkeit und Schwäche.

s besteht eine leichte Lippen- und Akrozyanose, allerdings kein kterus, keine Exantheme. Die Haut des Patienten ist warm, leicht eucht und gut durchblutet. Lediglich an der Vorderseite des rechen Knies ist eine Psoriasis zu sehen.

er äußere Schädelbefund ist unauffällig. Der Patient ist beideits schwerhörig und trägt ein Hörgerät. Die Mundhöhle ist reizos, die Zunge weißlich-borkig belegt. Rachen und Tonsillen sind eizlos. Die Schilddrüse ist nicht vergrößert, es liegt keine Halseneneinflußstauung vor.

etroaurikulär, submandibulär und cervical sind auf beiden Seiten ehrere gut verschiebliche, etwa kirschgroße, teils dolente, teils ndolente Lymphknotenschwellungen zu tasten.

Der symetrische, seitengleich beatmete Thorax zeigt bei der Perkussion keinen auffälligen Befund, die Zwerchfellgrenzen stehen normal tief und sind gut atemverschieblich, die Auskultation der Lunge zeigt ein vesikuläres Atemgeräusch.

Die Herztöne sind rein und regelmäßig, es liegen keine pathologischen Geräusche vor, der Puls beträgt zentral wie peripher 80/min, der Blutdruck 130/80 Torr.

Auch in beiden Axillen finden sich unterschiedlich große, derbe und verbacken erscheinende Lymphknoten.

Die Untersuchung des Abdomens zeigt neben einem Meteorismus einen Druckschmerz im Epigastrium, aber keine pathologischen Resistenzen. Die Leber ist vergrößert (1 querfingerbreit unter dem Rippenbogen), die Milz ist knapp unter dem Rippenbogen tastbar.

Das Nierenlager ist rechts angeblich klopfschmerzhaft, in der linken Leiste befindet sich die primär verheilte Operationswunde, in der rechten Leiste sind derbe, unterschiedlich große Lymphknoten zu tasten. Die Prostata ist bei der Palpation derb vergrößert, der Sulcus verstrichen.

Die Untersuchung der Wirbelsäule ergibt im Bereich der BWS eine verstärkte Kyphose, die Extremitäten sind frei beweglich, es liegen beidseits eine beginnende Unterschenkelvaricosis, sowie diskrete Unterschenkelödeme vor.

Die grob orientierende neurologische Untersuchung ergibt unauffällige Befunde. Der Patient ist örtlich und zeitlich orientiert und zeigt sich kooperativ. Allerdings wirkt er eher depressiv.

Zu Beginn seines stationären Aufenthaltes zeigt der Patient subfebrile bis febrile Temperaturen, die sich fortan im Bereich um + 38°C mit einzelnen Spitzen bis 39,3°C bewegen. Die Pulsfrequenz liegt zumeist im Bereich zwischen 50-80/min und erreicht nur selten Werte bis 100/min (vgl.Tab.14). Die Blutdruckwerte bewegen sich systolisch zwischen 100 und 130 Torr, nur einmal wird ein Wert von 85 Torr angegeben, diastolisch zwischen 55-80 Torr (vgl.Tab.14).

ährend des stationären Aufenthaltes wird eine fortlaufende Gewichtsabnahme von 70 kg am 28.8. auf 60,2 kg am 2.11. registriert (vgl. Tab.14).

m Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Vaskulitis allergica ämorrhagica an beiden Unterschenkeln, schließlich auch an den berschenkeln und am Körperstamm, sowie im Bereich beider Unterund Oberarme. Der Patient gibt zunehmend Appetitlosigkeit und bgeschlagenheit an. Ferner entwickelt sich eine leichte Dyspnoe. ie Hepatosplenomegalie nimmt zu, die diffusen Lymphknotenschwellungen breiten sich zunehmend aus und vergrößern sich. (Leber päter 2 querfingerbreit vergrößert, die Milz ca. 4 QF. unter em linken Rippenbogen tastbar.) Der Patient klagt weiterhin über inen zunehmenden Pruritus. Psychisch zeigt sich der Patient zuehmend depressiv verstimmt.

m 27.9. wird eine Tonsillitis beiderseits festgestellt. Als usdruck einer hyperergischen Gesamtreaktion bei dem Patienten ommt es zu Überempfindlichkeitsreaktionen gegen verschiedene edikamente, insbesonders gegen Ascorbinsäure, Azetylsalizylsäure nd Novaminsufonat (Novalgintropfen). Aufgrund der Tonsillitis ird eine HNO-ärztliche Untersuchung durchgeführt:
hren, Nase und Nasopharynx sind ohne pathologischen Befund.
ie Tonsillen sind stark gerötet, wobei beidseits etwas Eiter usdrückbar ist. Die Laryngoskopie zeigt eine starke Rötung eider Stimmbänder.

ufgrund der Druckschmerzhaftigkeit des Epigastriums und entprechender Klagen des Patienten wird am 7.9. eine Ösophagoastro-Duodenoskopie durchgeführt. Ösophagus und Cardia sind hne pathologischen Befund. Minorseits wird eine große Fornixascade festgestellt. Fast am Übergang von der Cascade zum Corus befindet sich ein gut stecknadelkopfgroßer Polyp, der abgeragen und einer histologischen Untersuchung zugeführt wird. m Fundus, Corpus und Antrum ebenso wie am Pylorus und am Duoenum ist kein pathologischer Befund zu finden. Am 13.10. wird ine Kontrolluntersuchung durchgeführt, die an der kleinen Curatur eine Pseudopolyposis sowie eine Verdünnung der Schleimhaut it deutlich durchschimmernden Venektasien ergibt. Ösophagus, ardia, sowie Bulbus und Duodenum sind ohne pathologische Befunde, s werden auch keine Blutungsquellen gefunden. Insgesamt ergibt ich also ein altersentsprechender Normalbefund.

Des weiteren seien noch die EKG-Befunde angeführt:

a) 24.8.77:
P= 0,10 sec; PQ= 0,26 sec; QRS= 0,06 sec; QT= 0,36 sec (adäqu
f= 65/Min; Sinusrhythmus.
Linkstyp.
AV-Block I. Grades; inkompletter Rechtsschenkelblock.

b) 12.9.77:
P= 0,10 sec; PQ= 0,20 sec; QRS= 0,08 sec; QT= 0,36 sec (adäqu
f= 83/Min; Sinusrhythmus.
Linkstyp.
deutliche Rechtsverspätungskurve mit re.-ventr. Erregungsrück-
bildungsstörung; PQ grenzwertig; inkompletter Rechtsschenkelb.

c) 15.9.77:
P= 0,08 sec; PQ= 0,20 sec; QRS= 0,10 sec; QT= 0,34 sec (adäqu
f= 79/Min; Sinusrhythmus.
Linkstyp.
inkompletter Rechtsschenkelblock; re.-ventr. Erregungsrück-
bildungsstörung; PQ grenzwertig.

d) 22.9.77:
P= 0,10 sec; PQ= 0,22 sec; QRS= 0,08 sec; QT= 0,36 sec (adäqu
f= 80/Min; Sinusrhythmus.
Indifferenter Typ.
inkompletter Rechtsschenkelblock; re.-ventr. Erregungsrück-
bildungsstörung; AV-Block I. Grades.

e) 11.10.77:
P= 0,10 sec; PQ= 0,20 sec; QRS= 0,10 sec; QT= 0,36 sec (adäqu
f= 72/Min; Sinusrhythmus.
Indifferenter Typ.
inkompletter Rechtsschenkelblock; PQ grenzwertig.

Zusammenfassend zeigen die EKG Untersuchungen
- einen AV-Block I. Grades,
- einen inkompletten Rechtsschenkelblock und
- eine rechts-ventrikuläre Erregungsrückbildungsstörung

als Zeichen einer geringen rechts-ventrikulären Ischämie.
Insgesamt kommt diesen EKG-Befunden im Zusammenhang mit der L.X keine besondere Bedeutung zu.

In der 1. Novemberwoche 1977 wird eine progrediente Tumorkachexie und eine fortgesetzte Verschlimmerung des Zustandsbildes gesehen. Am 3.11. wird der Patient auf Wunsch seiner Angehörigen in sein Heimatkrankenhaus verlegt, wo er sich vom 4.11. bis 11.11. in stationärer Behandlung befindet. Dort ist er noch für 2 Tage ansprechbar, wird dann somnolent und verstirbt schließlich am 11.11. im zentralen Koma. Eine Obduktion wird von den Angehörigen verweigert.

1.1.2. Laborbefunde

BKS (vgl.Tab.14)
. der Aufnahmeuntersuchung am 25.8.77 beträgt die BKS 12/40 mm
/gr. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Beschleuni-
ıg der BKS:
.9. : 24/40 mm
.9. : 41/90 mm

Blutbild (vgl.Tab. 14)
25.8. werden folgende Werte bestimmt:
: 15,7 g/100 ml
ythrozyten 4,96 Mill./µl
44,8 %
V 92 μm^3
H 29,0 pg
HC 33,7 %.
e Parameter des roten Blutbildes befinden sich demnach im
rmbereich.
ukozyten 7900/µl.
s erste Differentialblutbild beim Patienten M.F. wird am
9. angefertigt:

gmentkernige	79
abkernige	2
mphozyten	7
sinophile	4
sophile	0
nozyten	8

eses Differentialblutbild zeigt eine deutliche Lymphopenie,
e nicht nur relativ, sondern auch absolut vorliegt, denn die
samtleukozytenzahl beträgt zu diesem Zeitpunkt 6200/µl.
e Zahl der Segmentkernigen ist - vermutlich reaktiv, der Lympho-
nie wegen - erhöht (79/100), die Zahl der Stabkernigen ist an
r Untergrenze des Normbereichs.
weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu einem kontinuier-
chen Abfall der Erythrozytenzahlen mit einem Tiefststand am
.10. von 2,33 Mill./µl. Im folgenden werden aufgrund der Anämie
rfach Erythrozytenkonzentrate transfundiert (12.,13.,14. und
., 27. Oktober), die jeweils zu einem Anstieg der Erythrozyten-
l führen. Allerdings kann eine Anämie nicht verhindert werden
11. : 3,36 Mill./µl).

Ein ähnliches Verhalten zeigen Hb und HK, am 12.10. Hb 7,3 g/10
und HK 20,6 %. Das MCV liegt - bis auf die Messung am 2.11. (10
im Normbereich. Das MCH bewegt sich teils im Normalbereich, tei
ist es etwas erhöht. Die MCHC ist ebenfalls meist normal und ze
lediglich zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung der Anämie ein
deutliche Verminderung um schließlich wieder im Normbereich zu
liegen (3.11.: 34,6 pg).

Ferner werden am 12.10. eine Anisozytose, eine Hypochromasie so
eine Polychromasie festgestellt. An diesem Tag wird, wie bekannt
der maximale Ausprägungsgrad der Anämie erreicht. Später wird d
Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten sowie Eisengabe eine
-wenngleich nicht vollständige- Besserung erzielt.

Die Leukozytenzahl ist starken Schwankungen unterworfen, sie er-
reicht am 22.9. ein Maximum von 15300/µl, am 12.10. ein Minimum
von 4400/µl.

Im Differentialblutbild zeigen sich -abgesehen von einigen Schw
kungen- folgende Tendenzen:

Eosinophilie (12.10.: 13/100). Nach einer anfänglichen Lymphope
normalisiert sich die Lymphozytenzahl (12.10.: 35/100), die Zahl
der Segmentkernigen ist etwas vermindert (12.10.: 48/100), Stab-
kernige fehlen ganz,die Zahl der Monozyten und Basophilen liegt
im Normalbereich.
Die Zahl der Thrombozyten liegt anfänglich noch im Normalbereich
(12.9.:158000/µl), später bildet sich eine manifeste Thrombopeni
aus (12.10.: 77000/µl).

3. Sternalpunktat (Patient M.F.) vom 14.9.77:

A. Prozentgruppe:		(Normalwert)
Basophile (Blutbasophile)	-	0 - 2
Eosinophile	3	0 - 10
Neutrophile Myeloblasten	3	0 - 2
Neutrophile Promyelozyten	4	2 - 6
Neutrophile Myelozyten	27	8 - 25
Neutrophile Metamyelozyten	10	5 - 2
Neutrophile Stabkernige	25	5 - 40
Neutrophile Segmentkernige	10	5 - 30
Lymphoide Zellen	2	5 - 40
Monozyten	1	1 - 15
Plasmazellen	9	1 - 5

Zusatzgruppe	(zu 100 Zellen der Prozentgruppe)	
Normoblasten	36	10 - 60
Megakaryozyten	3	0 - 2
Gesamtzahl d.Kern-haltigen	160 000	45 000 - 150 000

(nicht aussagekräftig aufgrund unterschiedlicher Blutbeimengungen)

Markstatus $\frac{R}{W} = \frac{36}{100}$ $\frac{1}{3} - \frac{1}{4}$

(Normalwerte nach Hämatologische Tafeln, Sandoz 1972)

Befund:

Erythropoese und Granulopoese unauffällig.
Keine unauffälligen Zellen.
Lymphozytenzahl vermindert.
Plasmazellen vermehrt.

Blutgerinnung (vgl.Tab. 14)

Bei der Aufnahmeuntersuchung (25.8.) ist der Quickwert normal (100 %), die Thrombinzeit geringfügig verlängert (16,9 sec), ebenso die partielle Thromboplastinzeit (42,1 sec). Im weiteren Verlauf der Erkrankung nimmt der Quickwert ab (4.10.: 40 %) PTT und TZ zu (PTT am 20.9.: 63 sec, TZ am 19.9.: 33 sec). Nach Gabe von Vitamin K_1 normalisiert sich der Quickwert wieder (100 % am 19.9.) TZ und PTT bleiben verlängert.

Zu der Verminderung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren kommt noch die oben angeführte Thrombopenie, insgesamt liegt eine starke hämorrhagische Diathese vor.

Elektrolyte (vgl.Tab.14)

Die Natriumkonzentration im Serum bewegt sich stets annähernd im Normalbereich (25.8.: 142 mval/l; 3.11.: 135 mval/l).

Die Kaliumkonzentration i.S. ist zu Beginn normal (25.8.: 4,1 mval/l) zwischendurch sinkt sie bis auf 3,4 mval/l ab (24.10.). Durch die therapeutische Kaliumsubstitution mit Rekawan ^{R} Tabletten (3 Tabletten/die à 13,4 mval K^+) erreicht sie allerdings praefinal pathologisch erhöhte Werte (2.10.: 5,9 mval/l).

Die am 25.8. gemessene Calciumkonzentration i.S. liegt mit 4,6 mval/l im Normalbereich.

6. Enzyme (vgl.Tab.14)
Von den am 25.8. festgestellten Enzymaktivitäten sind bis a
die γ-GT (35 U/l) alle anderen im Normbereich: GOT 7 U/l,
GPT 7 U/l, LDH 111 U/l, AP 130 U/l.
Im Verlauf der Erkrankung ist eine kontinuierliche Zunahme d
γ-GT bis auf 110 U/l (am 22.9.) und der AP auf 244 U/l fest
stellen, wobei beide Werte pathologisch erhöht sind.
LDH (171 U/l), GOT (15 U/l) und GPT (23 U/l) verbleiben wei
hin (zuletzt am 4.10. gemessen) im normalen Bereich. Die am
25.8. gemessene Lipaseaktivität i.S. beträgt 40 U/l und ist
damit ebenfalls normal.

7. Blutchemie
Das Eisen i.S. beträgt 63 µg/100 ml (25.8.) und ist damit a
der Untergrenze des Normbereichs. Weitere Messungen sind nic
dokumentiert.

Der Harnstoff - N beträgt bei der Aufnahmeuntersuchung
20 mg/100 ml (25.8.).

Das Bilirubin ist mit 0,4 mg/100 ml ebenfalls im Normbereich

Bei der Erstuntersuchung (25.8.) wird ein Blutzuckerwert von
132 mg/100 ml gemessen, das Blutzuckertagesprofil (12.9.)
mit einem 9^{00}-Wert von 132 mg/100 ml und einem 14^{00}-Wert
von 103 mg/100 ml ergibt keinen Anhalt für eine diabetische
Stoffwechsellage.

Vor der Überweisung in das Heimatkrankenhaus werden am 3.11.
bei dem kachektischen Patienten ein Kreatininwert von
2,3 mg/100 ml, was auf ein terminales Nierenversagen hinweis
und ein erhöhter Harnsäurespiegel von 8,7 mg/100 ml gemessen

8. Serumproteine (vgl.Tab.14)
Bei der Aufnahme (25.8.) beträgt die Gesamteiweißkonzentrati
i.S. 7,3 g/100 ml, diese zeigt bei einem etwas schwankendem
Verlauf schließlich einen Anstieg bis auf den sicher erhöhte
Wert von 9,3 g/100 ml (3.11.).

Die Elektrophoresen ergeben folgende Werte:

	7.9.77	12.9.77.	15.9.77	3.11.77
Gesamteiweiß (g/100ml)	7,9	7,0	7,8	9,3
Albumin (%)	49,9	45,7	38,0	24,0
α_1 - Globulin (%)	3,1	4,3	5,5	1,9
α_2 - Globulin (%)	8,6	7,9	10,2	2,9
ß - Globulin (%)	11,1	10,4	10,0	9,4
γ - Globulin (%)	27,3	31,7	36,3	61,8

Dies bedeutet eine Verminderung der Albumine (bis auf 24 % am 3.11.) zugunsten einer fortwährenden Erhöhung der γ - Globuline, die schließlich (4.11.) bis auf 61,8 % ansteigen. Die γ - Globulinerhöhung ist polyklonal, es sind in der Elektrophorese keine monoklonalen spikes zu sehen. Die zu Beginn normalen α_2 - Globuline sind final erniedrigt, α_1 - und ß-Globuline bewegen sich zumeist im Normbereich.(Abb.1)

Eine immunelektrophoretische Untersuchung der Serumproteine vom 19.9. zeigt nach Diffusion polyvalenter Antihumanseren und eines oligovalenten Ig - spezifischen Antiserums gegen die elektrophoretisch aufgetrennten Plasmaproteine erheblich verbreiterte und verlängerte Präzipitationslinien der IgA und IgG-Globuline. Dies weist auf eine polyklonale Vermehrung derselben hin.

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline ergibt folgende Serumkonzentrationen:

IgG 5100 mg/100 ml
IgA 2450 mg/100 ml
IgM 45 mg/100 ml.

Dies bestätigt die erhebliche Vermehrung der IgG- und IgA-Globuline.

Immunologische Untersuchungen:
Im Immunfluoreszenz-Test werden Antikörper gegen glatte Muskulatur gefunden, jedoch keine gegen Kerne, Skelettmuskel und Schilddrüsenepithelzellen. Die KBR mit Zytoplasmaextrakt aus der Rattenniere verläuft negativ. Der RIA-Test für HBs-Antigen fällt negativ aus, während der Antikörpernachweis gegen HBs-Antigen grenzwertig positiv ist. Der Antistreptolysin-Titer beträgt 1:200 und ist damit noch normal.

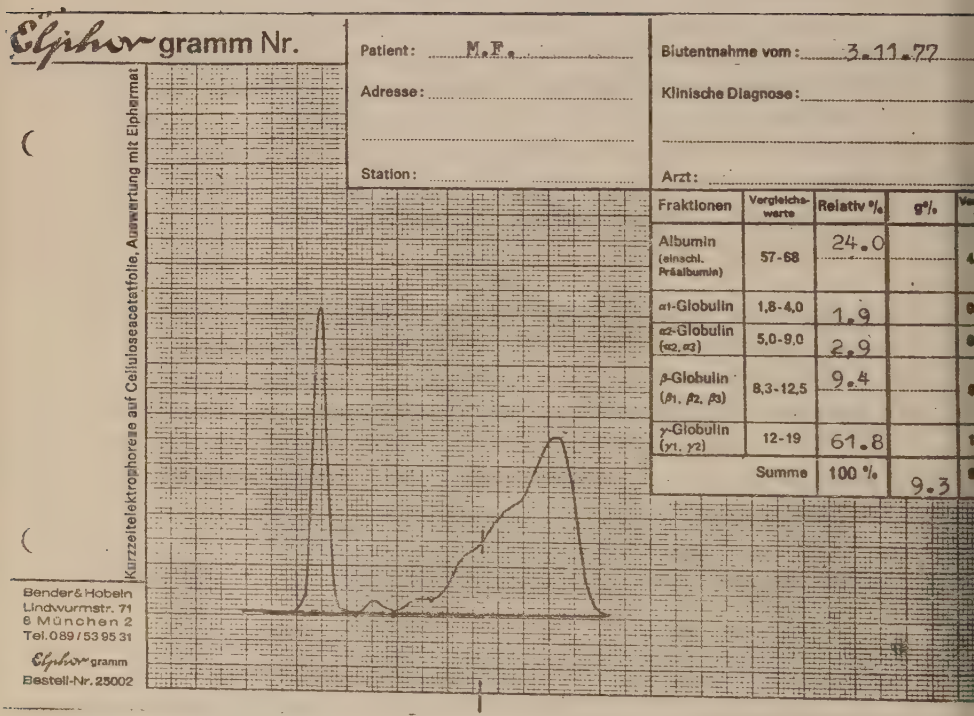


Abb. 1

Elektrophorese der Serumproteine (Patient M.F., 3.11.77)
(aus der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Landshut, Chefarzt Prof. Dr. F. Dürr)

Der Nachweis von Rheumafaktoren verläuft negativ (beide am 12.9.). Der direkte Coombs-Test ist negativ, der indirekte Coombs-Test positiv (28.10.).

D. Weitere Untersuchungen:
Die Bestimmung des effektiven Thyroxin-Quotienten ergibt 1,08 µg/100 ml und damit eine Euthyreose (13.9.).
Die mikrobiologische Untersuchung eines Rachenabstrichs (22.9.) ergibt negative Ergebnisse für Diphtheriebakterien, hämolysierende Streptokokken, Staphylokokken, sowie Borrelia Vincenti und Fusobacterium Plauti Vincenti.

1. Harn- und Stuhluntersuchungen:
Die durchgeführten Haemoccult-Teste verlaufen negativ (25.-27.8., 6.-8.10., 13.-15.10.). Die Bestimmung der α-Amylase im Harn ergibt keine erhöhten Werte (26.8.: 150 SE , 27.8.:100 SE, 24.9.: 50 SE, 25.9.: 220 SE).

Die am 25.8. durchgeführte Untersuchung des Harns ergibt chemisch einen positiven Nachweis für Blut. Mikroskopisch werden 4 - 8 Erythrozyten, 1 - 2 Leukozyten, ferner Plattenepithelien, pro Gesichtsfeld gesehen. Dies weist auf eine Hämaturie hin, deren Ursache allerdings im weiteren nicht geklärt wird.

2.1.1.3. Röntgenologische und nuklearmedizinische Befunde

a. Thoraxaufnahme in zwei Ebenen: (25.8.77)
Beide Zwerchfellhälften sind glatt begrenzt, die costophrenische Winkel frei. In beiden Lungen sind keine Infiltrationen nachzuweisen, ebensowenig in den Lungenspitzen. Auch die Hili sind ohne pathologischen Befund. Das Herz ist linksbetont, jedoch normal groß, die Aorta ist mäßig elongiert und dilatiert. Im oberen Mediastinum befindet sich eine substernale Struma, die die Trach mäßig einengt. Die miterfaßte BWS zeigt eine deutliche Spondylos deformans.
Insgesamt also bestehen keine infiltrativen Veränderungen der Lunge und auch keine Pleuraergüsse.

b. Lymphographie einseitig rechts: (26.9.77)
Man erkennt bereits auf den Transportaufnahmen eine mäßiggradige bis deutliche Auftreibung der Lymphknotenstruktur im Bereich der gesamten iliakalen und der paraaortalen Gruppe, sowie zarte Paravasate und einzelne angedeutete Blockbildungen.
Auf den Speicheraufnahmen ist der Befund wesentlich deutlicher, wobei sämtliche dargestellte Lymphknotenstrukturen befallen sind. Normale Lymphknoten finden sich nicht.
Auf eine linksseitige Lymphographie wird verzichtet, da beim vorliegenden Befund auch ein Befall der Gegenseite anzunehmen ist.
Als Nebenbefunde werden eine beginnende Spondylarthrosis und Spondylosis der LWS, eine mäßiggradige Coxarthrose beidseits, sowie beidseits eine diskrete Ostitis pubis erwähnt.

c. Magendurchleuchtung im Doppelkontrast:(26.8.77)
Die orientierende Thoraxdurchleuchtung ergibt keine Besonderheiten. Der Schluckakt ist regelrecht. Am Ösophagus besteht kein pathologischer Befund. Durch die weitere Gabe von Kontrastmittel wird ein etwas hypertoner, querliegender Stierhornmagen dargestel wobei sich keine Veränderungen der Schleimhaut zeigen. Am Duoden Jejunum bestehen keine pathologischen Veränderungen. Auch bei de weiteren Darmpassage des Kontrastmittels ergeben sich keine patho logischen Veränderungen.

d. Perorales Cholecystogramm: (16.9.77)
Es stellt sich eine birnenförmige homogene Gallenblase im Bereich des rechten Oberbauchs dar - wenn auch sehr flau - ,der Ductus choledocus wird nicht verwertbar dargestellt. Trotz der Reizmahlzeit können Konkremente nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

e. Leber-Milz-Szintigramm:(19.9.77)
(3 mCi 99m-Tc-markiertes Schwefelkolloid.)
Es wird eine etwas atypisch geformte Leber dargestellt, wobei der rechte Leberlappen szintigraphisch betont ist. Die Aktivitätseinlagerung ist etwas inhomogen, dies kann von der vorbestehenden und in der Anamnese angeführten Leberveränderung herrühren.

Die Milz ist insgesamt deutlich vergrößert.

2.1.1.4. Therapie

Eine kausale Therapie konnte beim Patienten M. F. nicht durchgeführt werden. So beschränkt sich die Behandlung allein auf die Symptome, dies allerdings wird in der Literatur durchaus positiv bewertet.

a) Zur Behandlung einer geringfügigen Herzinsuffizienz wird der Patient mit ß-Methyl-Digoxin (Lanitop R) digitalisiert. Zeitweise pektanginöse Beschwerden werden mit Isosorbitdinitrat (Sorbidilat R ret.), gelegentlich auch mit Nitroglyzerin (Nitrolingual R) behandelt.

b) Da in der Anamnese eine chronische Fettleber angegeben ist, wird -zumindest zeitweise- eine Leberschutztherapie mit essentiellen Phospholipiden und verschiedenen Vitaminen (Essentiale R) durchgeführt.

c) Gegen die Magenbeschwerden des Patienten, die sich gastroskopisch als unspezifische Oberflächengastritis erwiesen, wird ein Antacidum zusammen mit einer spasmolytischen Komponente (Spasmo-Solugastril Gel R : $Al(OH)_3$, $CaCO_3$, Butinolin), bei Bedarf auch Dimethylpolysiloxan (Paractol R) verabreicht. Außerdem wird Magenschonkost als diätetische Maßnahme angeordnet.

d) Zur Therapie der zunehmenden Schwäche, Gewichtsverluste, welche letztlich zum Bild einer Kachexie führten, werden Kombinationspräparate mit Vitaminen (z.B. Multivitamin R), Pepsinwein zur Appetitanregung, später sogar ein Anabolikum (Megagrisevit R enthält Clostebolacetat) gegeben.

e) Zur Infektionsprophylaxe und gegen die beidseitige Tonsillitis werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten Minocyclin (Klinomycin R), Phenoxymethylpenicillin (Beromycin R), Doxycyclin (Vibramycin R) schließlich Trimethoprim und Sulfamethoxazol (Eusaprim R) verord

f) Zur Behandlung der beidseitigen Tonsillitis wird Hexetidin (Glypesin R Lösung) als Rachendesinfizions gegeben. Die Gabe von Dexpanthenol (Bepanthen R - Tabletten) richtet sich ebenfalls gegen die Halsbeschwerden.

g) Nach Auftreten von verstärkten Unterschenkelödemen wurde Furosemid (Lasix R) angewendet.

i) Schmerzzustände werden bei Bedarf mit Novaminsulfonat (Novalgintropfen R) oder auch mit Pyramidon Supp. behandelt.

Ferner wird eine Vielzahl verschiedener Psychopharmaka zur Sedierung des Patienten, wie auch zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt:
Oxazepam (Adumbran R), Diazepam (Valium R), Nitrazepam (Mogadan R), Bromazepam (Lexotanil R), Haloperidol (Haldol R) und Levopromazin (Neurocil R).
Da der Patient praefinal depressive Verstimmungen zeigt, wird Clomipramin (Anafranil R) gegeben.

l) Zur Thromboseprophylaxe wird Acetyl-Salicylsäure (Colfarit R) gegeben, bis eine zunehmende Gerinnungsstörung und Thrombopenie die Absetzung des Medikaments erforderlich machen.

m) Zur lokalen Behandlung der juckenden Exantheme wird Ingelan R - Puder (enthält Isoprenalinsulfat und Salicylsäure) angewendet.

n) Gegen die im Verlauf der Erkrankung einsetzenden dyspnoischen Beschwerden wird zeitweise Euphyllin R - ret. (enthält Theophyllin und Äthylendiamin) später bei Bedarf Perphyllon R (enthält Etofyllin, Theophyllin, Papaverin, Atropin, Phenobarbital) gegeben.

o) Im Rahmen der zunehmenden Aggravierung des Krankheitsbildes werden insgesamt 5 Erythrozyten-Konzentrate (Blutgruppe O Rh+) transfundiert. Außerdem wird Eisen-III-Saccharat (Ferrophor R) i.v. verabreicht. Zur Behebung der Gerinnungsstörung wird Vitamin K_1 (Konakion R) eingesetzt.

Trotz der umfassenden symptomatischen Therapie kann eine zunehmende Verschlechterung des Zustandes des Patienten nicht verhindert werden, der schließlich in seinem Heimatkrankenhaus verstirbt.

2.1.2. Pathologie

2.1.2.1. Befunde intra vitam

Am 30.8.77 werden im Zusammenhang mit der Herniotomie links mehrere Lymphknotenkonglomerate entfernt. Die 8 x 3,5 x 3 cm großen, graugelblichen, unregelmäßigen Gewebsstücke zeigen makroskopisch auf der Schnittfläche ein weißes bis grauweißes, knotig unterteiltes Gewebe. Mikroskopisch wird eine Aufhebung der Follikelstruktur und ein buntes Zellbild mit Vorherrschen von Lymphozyten, Histiozyten, Reticulumzellen und Granulozyten, sowie auch reichlich Eosinophilen festgestellt. Die Kapsel ist infiltriert. Verstreut sollen auch Hodgkinzellen und nur vereinzelt Sternbergsche Riesenzellen zu sehen gewesen sein, sodaß die Diagnose eines M. Hodgkin gestellt wird.

In der Folgezeit werden Feinnadelpunktate von Lymphknoten angefertigt und zytologisch untersucht:

Die Punktatsausstriche eines axillären Lymphknotens links (16.9.77) sind zellreich und enthalten dichte Ansammlungen von Lymphozyten, wobei die Zellen teilweise schlecht erhalten sind (mit auslaufenden Zellrändern und Zellnekrosen). Daneben finden sich Zelldetritus, Fibrin, vermehrt segmentkernige Granulozyten und Histiozyten, sowie reife kleine Lymphozyten, viele mittelgroße lymphoide Zellen und einzelne Reticulumzellen. Eindeutig atypische Zellen werden nicht gefunden, sodaß der Zellbefund eher für das Vorliegen einer uncharakteristischen Entzündungsreaktion spricht.

Die zytologische Untersuchung eines Punktates eines Lymphknotens der rechten Halsseite (22.9.77) zeigt in einem zellreichen Bild wieder dichte Haufen von hauptsächlich mittelgroßen lymphoiden Zellen, die selten schmale Zytoplasmasäume erkennen lassen. Überwiegend finden sich nackte Zellkerne mit Randdeformierungen, häufig vergrößerten, zum Teil multiplen Nukleolen und unregelmäßi vergröberten Chromatinstrukturen. Ferner werden epitheloidartige Zellhaufen, viele Plasmazellen, vereinzelt Reticulumzellen und Granulozyten, sowie reichlich Zelldetritus gefunden. Dieser Zellbefund wird als verdächtig auf das Vorliegen eines malignen Non-Hodgkin-Lymphoms befunden.

Am 17.10. wird in Lokalanästhesie im Bereich der linken Halsseite ein grau-weißlich verfärbter kirschgroßer Lymphknoten von leicht zerfallener Konsistenz exstirpiert. Die mikroskopische Untersuchung zeigt eine zerstörte Lymphknotengrundstruktur, eine lebhafte Proliferation sich verzweigender und intensiv PAS-positiv angefärbter postkapillärer Venolen, die der Kapsel zustreben, diese erreichen und teilweise durchsetzen. Es findet sich eine bunte Zytologie mit Lymphozyten, Immunoblasten und Plasmazellen, sowie den dazugehörigen Zwischenstufen, außerdem Histiozyten, Retikulumzellen und einzelne eosinophile Granulozyten. Die gemischtzellige Infiltration besteht stellenweise auch in der Kapsel und im perinodulären Fettgewebe. Diagnostische Hodgkin- oder Sternbergzellen sind nicht nachweisbar.
(Histologischer Befund des Pathologischen Instituts der Universität Kiel, Direktor Prof. Dr. K. Lennert)
Aus diesen histologischen Befunden kann die Diagnose einer L.X gestellt werden, allerdings ist es nicht sicher erwiesen, ob auch die strengere Definition einer IL erfüllt wird, da sich keine Angaben über interzelluläre Ablagerungen amorphen, eosinophilen und sich PAS-positiv anfärbenden Materials finden.

Die in der ersten histologischen Untersuchung von Lymphknotengewebe aus der Leiste erwähnten Hodgkin- bzw. Sternbergzellen können in der späteren Histologie nicht mehr verifiziert werden. Vielmehr ist anzunehmen, daß es sich dabei um Immunoblasten gehandelt haben mag, die ja bekanntlich das Aussehen von Hodgkin- bzw. Sternbergzellen imitieren können, jedoch die Kriterien von für den M. Hodgkin diagnostischen Zellen nicht vollständig erfüllen.

Die Histologie zweier bei der Gastroskopie am 7.9. entnommenen Biopsien zeigt eine Corpusschleimhaut mit typischen Drüsenkörpern, wobei im Schleimhautbindegewebe um die Foveolae eine geringfügige Vermehrung von Rundzellen besteht. Beim dritten Gewebsstück handelt es sich um den bei der Gastroskopie abgetragenen Polypen, die Foveolae sind hier unterschiedlich weit, sie werden von einem regelhaften Epithel ausgekleidet, das Stroma ist herdförmig locker entzündlich infiltriert. Es liegt also ein hyperplasiogener Magenschleimhautpolyp und eine geringfügige chronische unspezifische Oberflächengastritis vor. Es besteht kein Anhalt für eine Infiltration durch die Lymphogranulomatosis X.

Weitere Befunde mikroskopischer oder makroskopischer Pathologie liegen nicht vor, nicht zuletzt, weil von den Angehörigen des Patienten nach dessen Tod eine Obduktion verweigert wurde.

2.2. Kasuistik des Patienten M. J.
2.2.1. Klinik
2.2.1.1. Vorgeschichte und körperlicher Befund

In der Familienanamnese wird lediglich bemerkt, daß der Vater des Patienten an einem Leberkarzinom gestorben ist.
Der Patient (von Beruf Schmied) hatte in seiner Kindheit Masern, Mumps und Röteln, später einmal eine Gelbsucht aufgrund einer nicht weiter bekannten Lebererkrankung. 1970 unterzog er sich wegen ulcera ventriculi einer Billroth II Operation. Postoperativ kam es zu einer Lungenembolie. Im Januar 1978 wurde der Patient wegen einer Narbenhernie erneut operiert.

In der folgenden Zeit bemerkt der Patient eine "diffuse Drüsenschwellung", insbesondere am Hals, auf der rechten Seite mehr als links. Zu dieser Zeit nimmt er wegen Rückenschmerzen das Medikament Muskeltrancopal R ein. Nach seinen Angaben ist die Lymphknotenschwellung nach Absetzen des Medikamentes rückläufig.

Im Mai und Juni begibt sich der Patient zu einem Heilpraktiker, von welchem er folgende Medikamente verordnet bekommt:
Gastropulgit - Gel R, Echtrosept R - Tropfen,
eine Mischung aus den pflanzlichen Medikamenten Cefaktivon R, Cefachol R, Cefarobit R und Pepsinwein,
ferner im Juni das pflanzliche Medikament Cefalymphat R.
(Zusammensetzung siehe Tab.15).

Seit 6 Wochen vor der stationären Aufnahme (d.h. seit Mai), kann der Patient (der jetzt Nichtraucher ist) nachts wegen Husten und Atemnot nicht mehr schlafen. Seit 3. Juni bemerkt er eine generalisierte Lymphknotenschwellung an Hals, Armen und Leisten. Der Patient gibt ferner drückende Schmerzen im Hals, besonders beim Husten an; letzterer sei häufig mit weißlichem Auswurf verbunden, Fieber habe er nicht. Es besteht Nachtschweiß, sowie ein Gewichtsverlust von 6 kg in 6 Wochen und Appetitlosigkeit. Alkoholunverträglichkeit besteht nicht. Bis zur stationären Aufnahme steigern sich die Erschöpfungszustände des Patienten.

Am 30.6.1978 kommt der 48 Jahre 8 Monate alte Patient zur stationären Aufnahme. Bei der körperlichen Aufnahmeuntersuchung finden sich folgende Befunde:

Allgemeinzustand und Kräftezustand sind deutlich reduziert. Am Kopf finden sich keine pathologischen Befunde, am Hals - neben einer gering vergrößerten Schilddrüse - multiple, druckdolent bis pflaumenkerngroße, nicht verbackene und gegen die Unterlage verschiebliche Lymphknotengruppen , die rechts mehr als links ausgeprägt sind.

Die Untersuchung des Herzens und des Kreislaufs ergibt ebenfalls keine pathologischen Befunde (Puls 88/min regelmäßig, RR 125/80

Die Lungenuntersuchung zeigt im Bereich des rechten Unterfeldes eine Klopfschalldämpfung, sowie eine Abschwächung des Stimmfremitus. In den übrigen Bereichen findet sich ein sonorer Klopfschall, sowie ein unauffälliges Vesikuläratmen.

Bei der Palpation des Abdomens finden sich straffe Bauchdecken, sowie keine pathologischen Resistenzen oder Druckdolenzen, soweit dies durch die Verwachsungen nach den Laparotomien beurteilbar is Die Leber wird 4 querfingerbreit unter dem Rippenbogen palpiert, die Milz ist fraglich palpabel.

Das Nierenlager ist nicht klopfschmerzhaft, es bestehen keine Bruchpforten, hingegen multiple bis pflaumengroße Lymphknoten im Bereich der Leiste. An Extremitäten und Wirbelsäule wird kein pathologischer Befund festgestellt.

Die grob orientierende Untersuchung des Nervensystems ergibt keine pathologischen Befunde, das Bewußtsein des Patienten ist klar, sein Verhalten unauffällig.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung klagt der Patient über zunehme Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Heiserkeit, die als ein leicht grippaler Infekt gedeutet werden. Ferner gibt der Patient Kopfschmerzen, Lymphknotenschmerzen, insbesondere in der Leiste und am Hals, Schwindel und fortgesetzte Appetitlosigkeit an. Sein Gewich

bei der Aufnahme von 60,2 kg (bei einer Größe von 167 cm) reduziert sich bis auf 57,0 kg, um kurz vor der Entlassung auf 58,4 kg anzusteigen. Die Körpertemperatur erreicht kurz nach der Aufnahme Werte von etwas mehr als 39° C, normalisiert sich allerdings bis zur Entlassung. Der Puls schwankt zwischen 60 und 100/min, der Blutdruck zwischen 140 und 110 Torr systolisch, sowie zwischen 80 und 55 Torr diastolisch.

Dreimal wird eine Pleurapunktion durchgeführt (20.7.: 1500 ml, 25.7.: 350 ml, 8.8.: 1500 ml (vgl.Tab.[16])), die zu einer deutlichen Verkleinerung der rechtsbasalen Dämpfung und einer Besserung der Dyspnoe führt.

Am 17.7. wird eine HNO-ärztliche Untersuchung durchgeführt: Die Ohren sind ohne pathologischen Befund, der Nasen - Rachenraum frei. In der Nase finden sich auf beiden Seiten Muschelschwellungen, jedoch noch eine ausreichende Durchgängigkeit. Der Larynx zeigt eine leichte Rötung beider Stimmbänder, ohne Anhalt für ein Malignom. Bei der am 24.7. durchgeführten Nachuntersuchung ist die Rötung beider Stimmbänder nur mehr angedeutet, obwohl die Heiserkeit persistiert.

Obwohl die Beschwerden des Patienten noch nicht vollständig abgeklungen sind, wird er am 9.August zusehends erholt in die hausärztliche Behandlung entlassen.

Am 14.9.1978 kommt der Patient erneut zur Aufnahme.

Vom Hausarzt wurden in der Zwischenzeit auf der rechten Seite insgesamt 3000 ml Pleuraergußflüssigkeit abpunktiert. Zwischenzeitlich war auch durch eine Gastroskopie ein Anastomosenulcus nachgewiesen worden.

Der Patient klagt über zunehmende Atemnot, hat Fieber (39° C), kann nichts essen, leidet unter Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Hyperhidrosis und Nachtschweiß. Sein Gewichtsverlust seit Beginn des Jahres beträgt nun bereits 12 kg.

Als körperlicher Befund bei dieser 2. Aufnahme werden erhoben:

Der Allgemeinzustand des Patienten ist stark reduziert, es besteht Orthopnoe. Seine Schleimhäute zeigen eine leichte Anämie. Am Rücken besteht eine Akne, in der Bauchhaut sind multiple Knötchen zu palpieren.

Der Kopf ist ohne weiteren pathologischen Befund, die Mundhöhle trocken, die Zungenschleimhaut spröde und rissig. Die Tonsillen sind vergrößert und gerötet, der Rachen gerötet und ödematös geschwollen.

Die Schilddrüse ist diffus vergrößert. Auf beiden Seiten sind cervical und nuchal verschiebliche Lymphknoten deutlich vergrößert tastbar. Die axillären Lymphknoten sind zu beiden Seiten derb, wenig verschieblich, indolent, vergrößert.

Die Untersuchung des Thorax ergibt auf der rechten Seite basal eine doppelhandbreite, links basal eine handbreite Dämpfung bei der Perkussion mit einer Aufhebung des Stimmfremitus. Dies ist auf beidseitige Pleuraergüsse zurückzuführen. Bei der Auskultation findet sich Vesikuläratmen.

Die Herzaktionen sind regelmäßig, aber tachycard (Puls 100/min), der Blutdruck regelrecht (120/80 Torr), die Auskultation des Herzens ergibt keinen pathologischen Befund.

Die Palpation des Abdomens zeigt bei gespannten Bauchdecken eine geringe Abwehrspannung. Die mediane Oberbauchnarbe ist reizlos. Die handbreit vergrößerte Leber zeigt eine derbe, höckrige Oberfläche. Die Milz ist 2 querfingerbreit vergrößert palpabel.

Das Nierenlager ist beidseits klopfindolent, das äußere Genitale zeigt keine pathologischen Veränderungen. In der Leiste werden auf beiden Seiten vergrößerte, derbe, verschiebliche Lymphknoten getastet.

Die Wirbelsäule zeigt keine pathologischen Befunde, die Untersuchung der Extremitäten eine Schwellung des linken Armes mit Infiltraten in der Ellenbeuge. An den Beinen wird eine Varicosis festgestellt.

Eine grobe Untersuchung des Nervensystems erbringt keine pathologischen Befunde, der Patient ist bei vollem Bewußtsein, psychische Auffälligkeiten sind nicht festzustellen.

Im Verlauf seines 2. stationären Aufenthaltes zeigt der Patient schwankende, erhöhte Temperaturen, die zuletzt bis zu einem Maximum von 40,4° C ansteigen (8.10.78). Der Puls verhält sich während dieser Zeit schwankend, er erreicht mehrfach Spitzen von fast 140/min in den praefinalen Tagen. Der zu Beginn unauffällige Blutdruck zeigt zwischendurch (4.10.) einen starken Abfall, um nach einer vorübergehenden Normalisierung final in eine tiefe Depression zu geraten.

Die Urinausscheidung ist in den ersten Tagen nach der Aufnahme stark reduziert (17.9.: 100 ml) bei hohem spezifischen Gewicht (17.9.: 1035), in der Folgezeit normalisiert sich das Harnvolumen wie auch das spezifische Gewicht des Harns. Dieser Befund läßt darauf schließen, daß zumindest zwischendurch eine Einschränkung der Nierenfunktion vorgelegen hat.

Das Körpergewicht fällt in den ersten Tagen bis auf 55,7 kg ab (17.9.),um dann kontinuierlich bis auf 62,5 kg anzusteigen (7.10.). Dies dürfte auf eine zunehmende Wasserretention im Körper zurückzuführen sein. Mehrfach werden Pleurapunktionen durchgeführt (14.9.: 1100 ml, 15.9.: 850 ml, 17.9.: 1200 ml, 19.9.: 1000 ml, 28.9.: 1200 ml, 2.10.: 1050 ml). Das spezifische Gewicht des Pleurapunktates schwankt zwischen 1007 und 1014. (vgl.Tab.16) Praefinal kommt es zu einer starken Zunahme des Leibesumfanges (innerhalb von 2 Tagen von 90 auf 95 cm), was durch eine Ascitespunktion von 1100 ml am 7.10.wieder rückläufig gemacht werden kann.

Der Patient zeigt während seines 2. stationären Aufenthaltes mehrfach Schüttelfröste, starkes Schwitzen, starke Schluckbeschwerden und Atemnot, die nach den Pleurapunktionen jeweils deutlich gebessert wird, ferner trockenen Reizhusten, der sich bis zu Hustenanfällen steigert, und Mundtrockenheit. Die Ödeme nehmen zu Beginn zu.

Nach etwa 14 Tagen kommt es zu einer deutlichen Verbesserung des Allgemeinzustandes, die Beinödeme bilden sich zurück, die Lymphknoten werden generalisiert kleiner und auch Schluck- und Atembeschwerden sind rückläufig.

Nach einer weiteren Woche werden die Lymphknoten wieder größer, die Atemnot nimmt wieder zu, die Pleuraergüsse vergrößern sich (wobei sie auf der rechten Seite stärker ausgeprägt sind als links), es kommt zu Scrotal- und Penisödemen, Ober- und Unterschenkelödemen. In der Folge bekommt der Patient ein ikterisches Aussehen, es kommt zu einer Soorinfektion an der bukalen Mundschleimhaut, der Patient klagt über Schmerzen im ganzen Körper, wird zunehmend verwirrt und verstirbt schließlich am 9.10.1978 mit den Anzeichen eines Herz-Kreislaufversagens.

Abschließend seien noch die während beiden Krankenhausaufenthalten gewonnenen EKG-Befunde angeführt:

EKG - Befunde: (J. N.)

a) 1.7.78
P = 0,08 sec; PQ = 0,12 sec; QRS = 0,10 sec; QU = 0,38 sec.
f = 112/Min; Sinustachykardie; Linkstyp.
ST-Senkung und T-Negativierung als Zeichen einer rechtsventrikulären Ischämie; Zeichen einer Hypokaliämie (U-Welle); periphere Niedervoltage (ausgedehnte Pleuraergüsse).

b) 26.7.78
P = 0,10 sec; PQ = 0,16 sec; QRS = 0,10 sec; QT = 0,30 sec(adä
f = 100/Min; Sinusrhythmus; Linkstyp.
re.-ventrikuläre Erregungsrückbildungsstörung gebessert.

c) 7.8.78
P = 0,10 sec; PQ = 0,14 sec; QRS = 0,10 sec; QU = 0,50 sec.
deutliche U-Welle (Hypokaliämiezeichen). Linkstyp.
f = 80/Min;
Erregungsrückbildungsstörung in aVR und III.

d) 15.9.78
P = 0,08 sec; PQ = 0,12 sec; QRS = 0,08 sec; QT = 0,32 sec.
f = 120/Min; Sinustachykardie; Linkstyp.
Erregungsrückbildungsstörungen in V_1- V_4; Zeichen einer Innenschichtischämie;
periphere Niedervoltage.

e) 22.9.78
P = 0,10 sec; PQ = 0,14 sec; QRS = 0,10 sec; QT = 0,34 sec.
f = 115/Min; Sinustachykardie; Linkstyp.
re.-ventrikuläre Erregungsrückbildungsstörung.
periphere Niedervoltage.

Zusammenfassung:

- Periphere Niedervoltage, evt. infolge ausgedehnter Pleuraergüsse.
- gelegentlich Zeichen einer Hypokaliämie.
- re.- ventrikuläre Erregungsrückbildungsstörung als Zeichen einer geringen re.-ventrikulären Ischämie.
- Sinustachykardie (allg.Kreislaufbelastung durch Fieber etc.).

2.2.1.2. Laborbefunde

1. BKS (vgl.Tab.16)

Bei der Aufnahme am 30.6.78 beträgt die BKS 60/88 mm nach Wgr.. Während des 1. stationären Aufenthaltes bleibt die Blutsenkung weiterhin sehr stark erhöht:
18.7.: 78/96 mm
31.7.: 75/100 mm
7.8.: 63/98 mm

Bei der Aufnahmeuntersuchung zum 2. stationären Aufenthalt (15.9.) ist sie weiterhin stark erhöht: 47/80 mm, der geringfügige Rückgang gebenüber den vorherigen Werten könnte auf die eingeleitete Therapie zurückzuführen sein.

2. Blutbild (vgl.Tab.16)

Am 30.6.78 werden folgende Werte bestimmt:
Hb 14,1 g/100 ml
Erythrozyten 5,14 . $10^6/\mu l$
MCV 84 μm^3
MCH 27,25 pg
MCHC 31,9 %
HK 42,9 %

Damit befinden sich die Werte des roten Blutbildes im Normbereic

Leukozyten: 8800 / mm^3

Differentialblutbild:		
	Segmentkernige	71
	Stabkernige	7
	Lymphozyten	13
	Eosinophile	5
	Basophile	0
	Monozyten	4

Folglich liegt bereits eine Linksverschiebung, eine Lymphopenie und eine Eosinophilie, wenngleich auch noch gering ausgeprägt, v

Zwischenzeitlich verändert sich das rote Blutbild mit einer Abna der Zahl der Erythrozyten, des Hb, des HK und des MCV, wobei sic zum Ende des ersten stationären Aufenthaltes hin die Erythrozyte zahl wieder normalisiert, Hb, HK weiter grenzwertig zum patholo-

gischen Bereich bleiben, obschon sie wieder geringfügig ansteigen und das MCV weiterhin eine fallende Tendenz zeigt. Die MCHC bewegt sich die ganze Zeit über im Normalbereich, das MCH ist ständig grenzwertig zum Pathologischen hin.

Zu Beginn des 2. stationären Aufenthaltes (15. 9.78) zeigt das Blutbild bei normaler Erythrozytenzahl (5,06 .10 ^{6}/mm^{3}), ein gering vermindertes Hb (13,3 g/%), ein gering vermindertes HK (41,5 %),
ein vermindertes MCH (25,5 pg),
eine verminderte MCHC (31 %) und
ein grenzwertig zum Pathologischen hin
vermindertes MCV (31 %).
Es wird eine Anisozytose festgestellt.

Im Verlauf des 2. stationären Aufenthaltes herrscht eine Tendenz zur Verstärkung der Anämie vor, insbesonders fallen die Erythrozytenzahlen bis auf 3,35 . 10^{6} /mm^{3} ab.
Die präfinal festzustellende Anhebung sämtlicher Parameter des roten Blutbildes erklärt sich aus den durchgeführten Transfusionen von Frischblut (insgesamt 6) und zwei Erythrozytenkonzentraten.

Die Gesamtzahl der Leukozyten bleibt während des 1. stationären Aufenthaltes im Normbereich, zeigt jedoch während der 2. Krankenhausbehandlung einen rapiden Abfall (von dem leicht überhöhten Wert von 11700/mm^{3} am 15.9. auf 800/mm^{3} am 7.10.).

Das Differentialblutbild der Leukozyten zeigt während des 1. stationären Aufenthaltes nach einem zwischenzeitlichen Rückgang der Zahl der Stabkernigen auf normale Werte einen Anstieg derselben auf 11/100 (31.7.) um vor der Entlassung wieder in den Normbereich zurückzukehren.

Während des 2. stationären Aufenthaltes wird lediglich bei der Eingangsuntersuchung eine Differentialblutbild angefertigt, hier liegt die Zahl der Stabkernigen im Normbereich.

Die Zahl der Segmentkernigen bewegt sich während des 1. stationären Aufenthaltes im pathologisch erhöhten Bereich (zuletzt am 7.8. beträgt sie 76/100), zu Beginn des 2. stationären Aufenthaltes ist sie noch stärker erhöht (82/100).

Die Zahl der Lymphozyten nimmt im Verlauf des 1. Aufenthaltes stark ab (bis auf 6/100 am 7.8.) und erreicht am 14.9. einen Tiefststand von 1/100 .

Die Zahl der Eosinophilen ist während des 1. stationären Aufenthaltes mit Ausnahme eines zwischenzeitlichen Abfalls ständig leicht erhöht (am 7.8. : 5/100) und befindet sich hingegen am 15.9. im subnormalen Bereich (1/100).

Die Zahl der Basophilen liegt ständig im Normalbereich (zwischen 0 - 1/100).

Die Zahl der Monozyten bewegt sich während des 1. stationären Aufenthaltes meist in annähernd normalen Grenzen (zwischen 1- 9/100), steigt jedoch bereits gegen Ende des 1. stationären Aufenthaltes an (9/100) und zeigt schließlich am 15.9. einen deutlich überhöhten Wert von 11/100.

Insgesamt lassen sich die Veränderungen des Differentialblutbildes beschreiben als eine:
Linksverschiebung, Eosinophilie, Lymphopenie und spätere leichte Monozytose.

Während des 1. stationären Aufenthaltes wird die Zahl der Thrombozyten nur einmal bestimmt (am 6.7.:250000/mm^3) und befindet sich im Normalbereich.
Während des 2. stationären Aufenthaltes kommt es zu einer kontinuierlichen Abnahme der Thrombozytenzahl von 226000/mm^3 am 15.9. bis zu einem Tiefstpunkt von 39000/mm^3 am 6.10.78.

Sternalpunktat (Patient N.J.) vom 5.9.78

Prozentgruppe

			(Normalwert)
Basophile			0 - 2
Eosinophile		11	0 - 10
Neutrophile	Myeloblasten	1	0 - 2
	Promyelozyten	8	2 - 6
	Myelozyten	19	8 - 25
	Metamyelozyten	7	5 - 20
	Stabkernige	16	5 - 40
	Segmentkernige	36	5 - 30
Lymphoide Zellen		-	5 - 40
Monozyten		-	1 - 15
Plasmazellen		3	1 - 15

Zusatzgruppe (zu 100 Zellen der Prozentgruppe)

Normoblasten	26	10 - 60
Megakaryozyten	-	0 - 2
Gesamtzahl der Kernhaltigen	206000	45000 - 150000

(nicht aussagekräftig aufgrund unterschiedlicher Blutbeimengungen)

Markstatus $\frac{R}{W} = \frac{26}{100}$ $\frac{1}{3} - \frac{1}{4}$

Befund:
Lymphoide Zellen und Monozyten fehlen in der Prozentgruppe!
Geringe Eosinophilie.
Segmentkernige leicht vermehrt.

(Normalwerte nach Hämatologische Tafeln, Sandoz, 1972)

Elektrolyte (vgl.Tab.16)

Bei der Aufnahmeuntersuchung am 30.6. befinden sich die Werte für Na (140 mval/l), K (4,1 mval/l) und Ca (4,4 mval/l) im Normbereich.

Am Ende des 1. stationären Aufenthaltes sind die Werte für Na, K und Ca weiterhin im Normbereich, wenn auch an der unteren Grenze.

Zu Beginn des 2. stationären Aufenthaltes (15.9.) befinden sich Na (139 mval/l) und K (4,7 mval/l) im Normbereich, während eine Hypokalzämie von 4,0 mval/l vorliegt.

In der Folgezeit nimmt das Na ständig ab (bis auf 118 mval/l a
3.10.),um präfinal -wohl im Zusammenhang mit der Infusionsther
wieder anzusteigen.

Die Hypokalzämie setzt sich weiterhin fort und verstärkt sich
(bis auf 3,6 mval/l am 4.10.).

Die Kaliumkonzentration nimmt während des 2. stationären Aufen
haltes zuerst bis auf 3,6 mval/l ab,um mit gewissen Schwankung
bis zuletzt im unteren Normbereich zu bleiben.

5. Enzyme (vgl.Tab.16)

Am 30.6. befinden sich folgende Enzymaktivitäten im Serum im Normbereich:

GOT	6	U/l
GPT	8	U/l
γ-GT	16	U/l
AP	175	U/l.

Nur die LDH ist mit 279 U/l etwas erhöht.

Während des 1. stationären Aufenthaltes kommt es zu einem mini-
malen Anstieg von GOT, GPT und γ-GT, die jedoch alle im Normbe-
reich bleiben, während die AP sogar minimal rückläufig ist.
Lediglich die LDH erhöht sich weiter auf 318 U/l.
Die saure Phosphatase (4,1 U/l) und die tartrat-labile SP (Prostata-SP) (1,1 U/l) sind im Normalbereich (7.8), ebenso die Lipase (60 U/l).

Zu Beginn des 2. stationären Aufenthaltes (15.9.) sind GOT (8 U/l) und GPT (11 U/l) im Normalbereich, während die LDH geringfügig erhöht (247 U/l), die γ-GT (83 U/l) und die AP (293 U/l) etwas stärker erhöht sind.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es bei allen diesen Enzymen zu erheblichen Erhöhungen, wobei nun auch die GOT (am 3.10:78 U/l) und die GPT (am 3.10.: 34 U/l) pathologische Werte erreichen, während die LDH (3.10.: 3332 U/l), die γ-GT (3.10.: 516 U/l) und die AP (3.10.: 2090 U/l) erheblich angestiegen sind. Die CK befindet sich im Normalbereich (23.9.: 25 U/l) .

. Blutgerinnung

ährend des 1. stationären Aufenthaltes befinden sich die erinnungswerte im Normalbereich (Quickwert am 12.7.: 83 %).

m Verlauf des 2. stationären Aufenthaltes (2.10.) kommt es auch u einer Störung der Blutgerinnung, der Quickwert sinkt auf 59 %, ie PTT ist geringfügig verlängert (41 sec), die Thrombinzeit eutlich verlängert (22 sec).
u dieser Störung der plasmatischen Gerinnung kommt eine mani- este Thrombopenie hinzu.

. Blutchemie

as Eisen i.S. liegt ständig unterhalb des Normalbereichs vgl.Tab.16).
1.7.: 44 γ%
2.7.: 40 γ%
7.8.: 57 γ%

ie Eisenbindungskapazität beträgt am 21.7.: 222 γ% und ist olglich auch verringert.

ie Bestimmung der harnpflichtigen Substanzen i.S. ergibt zu eginn des 1. stationären Aufenthaltes (30.6.) normale Werte:
arnstoff - N 12,5 mg/100 ml
reatinin 0,9 mg/100 ml

eide Werte werden auch zu Beginn des 2. stationären Aufent- altes (15.9.78) und in der darauffolgenden Zeit ein zweites al (28.9.) bestimmt und befinden sich weiterhin im Normal- ereich.

	15.9.:	28.9.:	
arnstoff- N	12,5	15,0	(mg/100 ml)
reatinin	0,9	0,9	(mg/100 ml)

as Gesamtbilirubin befindet sich am 30.6. im Normalbereich: ,6 mg/100 ml und ist erst präfinal (3.10.) geringfügig erhöht: ,2 mg/100 ml.

Die Bestimmung der Blutfettwerte ergibt zu Beginn des 1. und 2. stationären Aufenthaltes normale Werte:

	6.7.:	15.9.:	
Cholesterin	180	241	(mg/100 ml)
Triglyzeride	127	138	(mg/100 ml)

Die Bestimmung der Harnsäure ergibt keinen pathologischen Befund (15.9. : 5,1 mg/100 ml).

Blutzuckerwerte sind erst vom 2. stationären Aufenthalt verfügbar, sie sind zu Beginn (15.9.) postprandial pathologisch erhöht, präfinal (6.10.) jedoch wieder im Normbereich.

	15.9.78	6.10.78	
9^{oo}-Wert:	158	112	(mg/100 ml)
14^{oo}-Wert:	171	117	(mg/100 ml)

Eine Ausscheidung von Zucker im Harn wird trotz wiederholter Kontrollen niemals festgestellt.

8. Serumproteine (vgl.Tab. 16)

Zu Beginn des 1. stationären Aufenthaltes (6.7.) ergibt die Bestimmung des Gesamteiweißes i.S. einen normalen Wert: 7,7 g/100 ml

Die Ergebnisse der Elektrophoresen und der Bestimmungen des Gesamteiweißes sind folgender Tabelle zu entnehmen:

	12.7.:	15.7.:	7.8.:	15.9.:	28.9.:	
Gesamteiweiß	8,0	6,9	7,0	5,7	5,7	g/100 ml
Albumin	45,3	41,9	42,7	48,2	53,6	%
α_1-Globulin	5,6	6,0	6,1	8,0	6,8	%
α_2-Globulin	11,8	13,0	12,5	15,4	8,4	%
β-Globulin	13,2	11,0	14,2	13,1	12,7	%
γ-Globulin	24,1	28,1	24,5	15,3	18,5	%

(Abb.2 Elektrophorese vom 15.7.)

Das Gesamteiweiß liegt während des 1. stationären Aufenthaltes im Normalbereich, während es beim 2. stationären Aufenthalt einen pathologisch verminderten Wert zeigt.

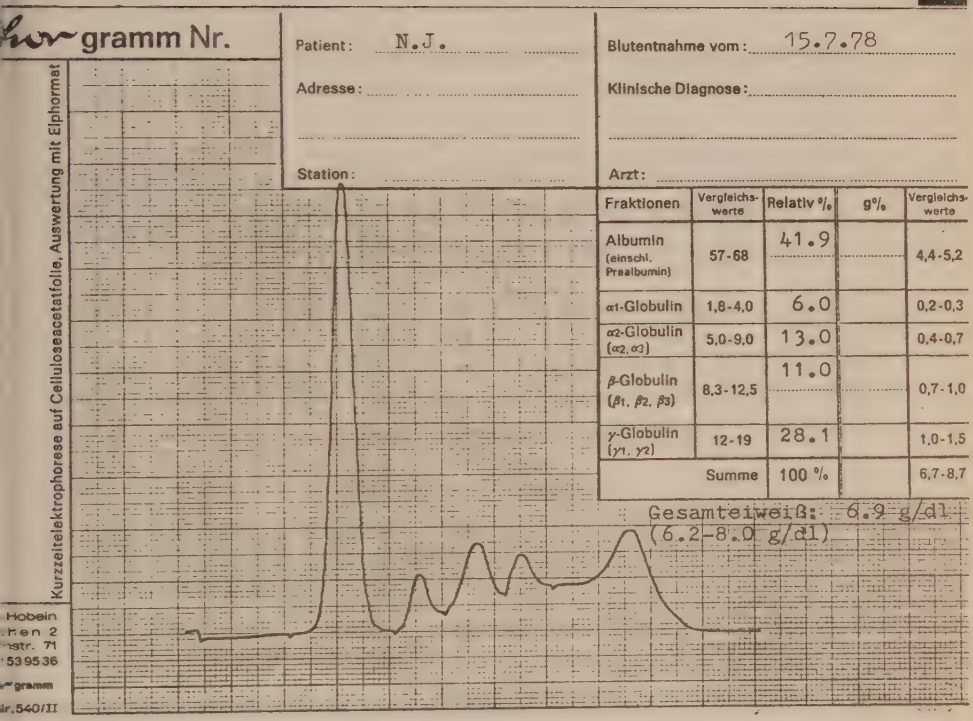


Abb. 2

Elektrophorese der Serumproteine (Patient N.J., 15.7.78)
(aus der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Landshut, Chefarzt Prof. Dr. F. Dürr)

Der relative Anteil des Albumins an den Serumproteinen ist stets reduziert, die α_1- Globuline stets erhöht, ebenso die α_2- Globuline (mit Ausnahme des letzten Wertes), die ß-Globuline sind ebenfalls stets erhöht (mit Ausnahme des Wertes am 15.7.), die γ-Globuline schließlich sind während des 1. stationären Aufenthaltes ständig deutlich erhöht, während sie beim 2. stationären Aufenthalt im Normalbereich liegen.

Alle Globulinerhöhungen sind breitbasig, monoklonale spikes werden nicht festgestellt.

In der Immunelektrophorese vom 15.7. gegen Anti-Human-Serum vom Kaninchen ergibt sich eine Verminderung des Albumins, eine leichte Erhöhung des α_1-Antitrypsins und Haptoglobins, sowie eine Erhöhung der Immunglobuline insgesamt.

Die Bestimmung der einzelnen Immunglobuline ergibt folgende Werte (15.7.) :

IgG	1778 mg/ dl
IgM	317 " / "
IgA	683 " / "
IgE	3800 U/ ml (normal: bis 45 U/ml)

Während das IgG sich an der Obergrenze des Normalbereichs befindet, sind das IgM und das IgA deutlich, das IgE sogar sehr erheblich erhöht.

9. Immunologische Untersuchungen

Folgende Antikörperbestimmungen zum Nachweis möglicher Infektionen werden durchgeführt:

Toxoplasmose:	Sabin-Feldman-Test	1:64
	KBR	neg.
Listeriose :	Agglutination	neg.
Brucellose :	Agglutination	neg.
	KBR	neg.
Leptospirose:	Aggl.-Lysis-Test	neg.
Ornithose :	KBR	neg.

TBC	: Hämaggl.	AK	neg.
	Inkompl.	AK	neg.
	Hämolys.	AK	neg.
	Antilipoidale	AK	neg.
Mononukleose :			neg.
Lues	: Cardiolipin VDRL		neg.
	TPHA		neg.
	FTA - Abs.		neg.
Antistaphylolysin - Titer:		unter 1 I.E.	(normal bis 2 I.E.)
Antistreptolysin - Titer:		1 : 200	(21.7.)
		1 : 200	(8.8.)

Da der grenzwertige Antistreptolysin-Titer im zeitlichen Ablauf keinen Anstieg zeigt, kann man davon ausgehen, daß keine akute Infektion vorliegt.

Ein am 24.7. durchgeführter Tine-Test ist negativ.

Insgesamt kann festgestellt werden, daß keine Hinweise auf ein spezifisch-infektiöses Geschehen vorliegen. Die radioimmunologische Bestimmung des α_1- Fetoproteins ergibt keinen pathologischen Befund (8.8.: unter 2,0 ng/ml).

Ebenso werden kein erhöhter Titer antinukleärer Antikörper festgestellt (Titer unter 10).

Rheuma- Latex-Test und LE-Latex-Test sind negativ.

10. Bakteriologische Untersuchungen

Eine Sputumuntersuchung auf pathologische Keime (13.7.) ergibt eine mäßig-große Menge von Proteus mirabilis im Sputum, wobei Antibiotikaresistenzen gegen Doxycyclin und Minocyclin vorliegen, die eine Umstellung der antibiotischen Therapie erforderlich machen.Die Untersuchung des Sputums auf Tuberkel-Bakterien ist negativ (13.7.).

Die mehrfach durchgeführten Untersuchungen der Pleurapunktate auf Bakterienwachstum sind stets negativ (23.7.; 27.7.; 10.8.; 17.9.; 4.10.).

Die Untersuchung des Pleurapunktates vom 10.8. ergibt in der Ziehl-Neelsen-Färbung keine säurefesten Stäbchen, auch kulturell sind keine Tuberkelbakterien nachweisbar.

Die kulturelle Untersuchung einer Venenkatheterspitze (am 4.10.) ergibt ebenfalls kein Bakterienwachstum.
Insgesamt sind alle bakteriologischen Untersuchungen ohne einen pathologischen Befund.

11. Harn- und Stuhlbefunde

Die zu Beginn des 1. stationären Aufenthaltes (1.7.-5.7.) durchgeführten Haemoccult-Teste sind negativ.

Eine zum selben Zeitpunkt durchgeführte chemische und mikroskopische Untersuchung des Harns (1.7.) ergibt keinen pathologischen Befund.
Eine am Ende des 1. stationären Aufenthaltes durchgeführte Harnuntersuchung (7.8.) ergibt 6-8 Leukozyten, sowie + Bakterien pro Gesichtsfeld. Zu diesem Zeitpunkt könnte demnach ein Harnwegsinfekt vorliegen.

Zu Beginn des 2. stationären Aufenthaltes werden 5-8 Leukozyten pro Gesichtsfeld, sowie massenhaft Urate im Urin festgestellt. Weitere mikroskopische Harnuntersuchungen zeigen wechselnde Zahlen von Leukozyten, Plattenepithelien, sowie Bakterien + bis ++ und einmal (20.9.) massenhaft Hefezellen. Für diese Zeit ist ein chronischer Harnwegsinfekt nicht auszuschließen.

Wiederholte Harnzuckerbestimmungen während des 2. stationären Aufenthaltes verlaufen sämtlich negativ.

Die α-Amylase wird im Urin mehrfach bestimmt: 1.7.: 320 SE
3.7.: 435 SE
8.8.: 610 SE
(Normalbereich: 175-400 SE entsprechend 200 - 3000 U).
Folglich kommt es während des 1. stationären Aufenthaltes zu einer fortschreitenden Erhöhung der α-Amylase im Urin, die schließlich pathologische Werte erreicht. Dies weist auf eine mögliche Alteration des Pankreas hin.

2.2.1.3. Röntgenologische und nuklearmedizinische Befunde

1. Thoraxaufnahmen:
Aufgrund der klinischen Symptomatik (Dyspnoe und Klopfschalldämpfung basal) werden wiederholt Röntgenuntersuchungen des Thorax durchgeführt.

- Bei der Aufnahmeuntersuchung am 30.6.78: Thoraxaufnahmen in zwei Ebenen:
Als Grund für die basale Dämpfung bei der körperlichen Untersuchung wird rechts ein mittelgroßer, links ein kleiner Pleuraerguß festgestellt. Die Gefäßzeichnung der Lungen ist deutlich vermehrt. Dies kann im Sinne einer Druckerhöhung im venösen Schenkel des Lungenkreislaufs gedeutet werden. Soweit dies zu beurteilen ist - d.h. mit Ausnahme des rechten Unterfeldes- , sind keine infiltrativen Lungenprozesse nachzuweisen. Eine Verbreiterung des Mediastinums kann für eine diffuse mediastinale und hiläre Lymphknotenvergrößerung sprechen. Die Trachea ist gerade und nicht eingeengt.

Das Herz ist nach beiden Seiten dilatiert und uncharakteristisch geformt; die Aorta erheblich dilatiert.

- Bei einer am 4.7. durchgeführten Thoraxaufnahme im Liegen kann rechts eindeutig ein Pleuraerguß nachgewiesen werden. Weiter fällt eine Verbreiterung des oberen Mediastinums nach beiden Seiten auf. Die Frage, ob es sich hierbei um eine Einflußstauung oder um eine mediastinale Adenopathie handelt, kann zum damaligen Zeitpunkt noch nicht eindeutig beantwortet werden. In der Kenntnis der tatsächlichen Diagnose wird man diese Mediastinalverbreiterung eher als Adenopathie deuten. Bei dieser Aufnahme ist ferner eine Erweiterung sämtlicher Lungenvenen deutlich.

- Eine am 11.7. durchgeführte p.a.-Aufnahme des Thorax ergibt keine besonderen Veränderungen gegenüber den Voraufnahmen. Der Pleuraerguß links ist fast verschwunden, rechts unverändert. Die Mediastinalverbreiterung nach beiden Seiten besteht weiterhin, ohne daß polyzyklische Lymphknotenkonturen nachzuweisen wären.

- Nach einer Pleurapunktion am 19.7. werden Thoraxaufnahmen in zwei Ebenen angefertigt. Der Pleuraerguß rechts ist deutlich verkleinert, jedoch ragt er immer noch in die Interlobärspalte hinein. Die interstitielle Lungenzeichnung ist etwas verstärkt. An der Verbreiterung des Mediastinums hat sich zwischenzeitlich nichts geändert, genausowenig wie an der geringfügigen Vergrößerung des Herzschattens.

- Eine am 26.7. durchgeführte Thoraxaufnahme zeigt eine deutliche Rückbildung des basalen Pleuraergusses rechts, ebenso wie einen Rückgang der verstärkten interstitiellen Strukturzeichnung im rechten Unterlappen.

- Die am 7.8. durchgeführte Thoraxaufnahme ergibt bei sonst unverändertem Befund wieder eine erhebliche Vergrößerung des rechtsseitigen Pleuraergusses, der nun fast bis in Höhe des Hilus reicht.

- Die vor der Entlassung aus dem 1. stationären Aufenthalt am 9.8. durchgeführte Thoraxaufnahme zeigt eine starke Verkleinerung des Pleuraergusses nach der Punktion desselben, ansonsten jedoch nichts Neues.

- Nach der 2. stationären Aufnahme werden zuerst mehrfach Pleurapunktionen durchgeführt(14.-16.9.) und erst danach am 18.9. eine Thoraxaufnahme im Liegen angefertigt. Diese ergibt nun eine ausgedehnte Infiltration im Bereich der rechten Lunge, sowie einen Pleuraerguß,der bis in den Interlobärspalt reicht. Auch im linken Unterfeld ist ein kleiner infiltrativer Herd zu sehen.

- Eine weitere am 19.9. durchgeführte Thoraxaufnahme im Liegen ergibt eine geringfügige Vergrößerung der Ergußschatten und der Infiltrationen, wobei vor allem die Infiltration im linken Unterfeld deutlich progredient ist.

- Am 3.10. durchgeführte Thoraxaufnahmen (p.a. und links-seitlich a liegend) ergeben keine prinzipiell neuen Befunde, die ausgedehnten Infiltrate im rechten und die kleinen Infiltrate im linken Unterfeld der Lunge sind weiterhin nachzuweisen.

Im wesentlichen werden durch die mehrfach durchgeführten Thoraxaufnahmen folgende drei wesentliche Befunde erhoben:

1. Verbreiterung des Mediastinums, vermutlich infolge einer hilären und mediastinalen Lymphadenopathie.
2. Pleuraergüsse links und rechts in unterschiedlicher Ausdehnung.
3. Infiltrate im rechten und linken Unterfeld.

Als Nebenbefund werden noch eine Vergrößerung des Herzens und eine Dilatation der Aorta festgestellt.

Eine besondere Bedeutung kommt in diesem Fall den Thoraxaufnahmen zu im Hinblick auf eine Erfolgskontrolle der Therapie (Pleurapunktion) und eine kontinuierliche Verlaufskontrolle.

Ein am 28.7. durchgeführtes Hilustomogramm beidseits von 8-12 cm Schichttiefe läßt das gesamte zentrale Bronchialsystem gut erkennen:

In 9 cm die Bifurkation mit normalem Winkel und glatten Konturen der beidseitigen Stammbronchien, des rechten Oberlappenbronchus mit der Segmentaufzweigung, des rechten Zwischenbronchus und des linken Unterlappen- und Oberlappenbronchus. Letzterer läßt sich in 10 und 11 cm Tiefe noch weiter bis in die Segmentaufzweigung verfolgen. In 12 cm Tiefe ist der linke Lingulabronchus zu finden. Alle nachgewiesenen Bronchien besitzen eine glatte Kontur und ein normal weites Lumen ohne Einengungen, sodaß ein zentrales Bronchialcarzinom auf beiden Seiten auszuschließen ist.

2. <u>Andere Röntgenuntersuchungen:</u>

a) Ösophagus-Breischluck am 11.7.:
Einengungen oder Konturveränderungen sind in keinem Abschnitt des Ösophagus nachzuweisen. Der Schluckakt läuft koordiniert und ungestört ab. Es sind also röntgenologisch keine pathologischen Befunde am Ösophagus nachzuweisen.

b) Nasennebenhöhlen am 22.7.:
Der Luftgehalt der Stirnhöhlen ist etwas vermindert, jedoch ist in keiner NNH irgend ein entzündlicher Prozeß nachzuweisen.

c) i.v. - Pyelogramm am 22.7.:
Die Ausscheidungsfunktion beider Nieren ist ungestört, entzündlich oder raumfordernde Prozesse sind nicht nachzuweisen. Beide Ureteren stellen sich regelrecht ohne ein Abflußhindernis dar. Die Blase zeigt keine pathologischen Befunde, allerdings ist der Blasenboden leicht angehoben, was auf eine Vergrößerung der Prostata zurückzuführen sein kann.

d) i.v. - Cholecystogramm am 24.7.:
Es wird eine mäßig gefüllte, in der Mitte scharf abgeknickte Gallenblase dargestellt, die sich nach Reiz sehr kräftig kontrahiert. Es besteht kein Anhalt für Konkremente in der Gallenblase. Auch die Gallengänge sind einwandfrei durchgängig.

3. Nuklearmedizinische Befunde:

Als einzige nuklearmedizinische Untersuchung wird am 2.8. ein Lungenperfusionsszintigramm angefertigt: (mit 99m-Tc-markierten Humanserumalbumin-Makroaggregaten)

Der linke Lungenflügel ist unauffällig geformt, pathologische Perfusionshindernisse lassen sich nicht eindeutig nachweisen.

Der rechte Lungenflügel ist ebenfalls normal groß, die Speicherung des Isotops ist allerdings im Vergleich zur linken Seite vermindert, sodaß möglicherweise ein geringfügiges, zentral sitzendes Perfusionshindernis bestehen könnte.

Dieser Befund steht vermutlich im Zusammenhang mit den röntgenologisch nachgewiesenen Infiltrationen der rechten Lungenseite und dem starken rechtsseitigen Pleuraerguß, wobei insbesondere durch die Infiltration die Perfusion geringfügig behindert worden sein kann.

2.2.1.4. Therapie

Da während des 1. stationären Aufenthaltes die exakte histologische Diagnose der Erkrankung nicht bekannt ist, beschränkt sich die Therapie im wesentlichen auf eine Behandlung der Symptome.

Am 12.7. wird eine „ausgeprägte eosinophile abszedierende Lymphadenitis mit einer erheblichen immunologischen Reaktion" histologisch festgestellt, die aufgrund der Anamnese als hyperergische Reaktion auf die im Mai und Juni durchgeführte Behandlung mit pflanzlichen und tierischen Drogen gedeutet wird.

Die vom 16.7. bis zur Entlassung aus dem 1. stationären Aufenthalt durchgeführte antiallergische Behandlung mit Clemastin (Tavegil R 3 x 1 Tabl./die) stellt zwar eine Behandlung eines hyperergischen Geschehens, jedoch keine der IL adäquate Behandlung dar.

Als symptomatische Therapie werden verordnet:

- Zur Behandlung der Atembeschwerden:
  Euphyllin R ret. (Theophyllin zusammen mit Äthylendiamin und Cinchocain p.o und i.m.),
  Transbronchin R als Hustenmittel,
  zu späteren Zeitpunkten auch Paracodin R als Antitussivum.

- Eine antibiotische Therapie wird aufgrund einer Pneumonie mit Proteus mirabilis durchgeführt (vgl.Tab.16).
  Zuerst mit Doxycyclin (Vibramicin R 200 mg/die),
  später mit Trimethoprim und Sulfamethoxazol (Bactrim R 2 Tabl./tägl.
  schließlich mit Minocyclin (200 mg/tägl. Klinomycin R).

- Aufgrund der Schluckbeschwerden wird Dexpanthenol (3 x 100 mg/tägl. ; Bepanthen R Tabletten) verabreicht.

- Zur Behandlung der Schmerzzustände werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten verschiedene Schmerzmittel verwendet:
  Pentazocin (Fortral R),
  Novaminsulfonat (Novalgin R),
  Levomethadon (Polamidon R).

- Zur Abschwellung, insbesondere im Bereich der Narben der Lymphknotenexstirpationen wird Oxyphenbutazon (3x 100 mg; Tanderil R), sowie lokal Enelbinpaste R angewendet.

- Zur Behandlung der Unruhezustände und der Schlaflosigkeit, sowie zur Unterstützung der analgetischen Medikamente wird eine Reihe von Psychopharmaka zu verschiedenen Zeitpunkten angewendet:
  Nitrazepam (5 mg; Mogadan R), Diazepam (10 mg; Valium R) Bromazepam (6 mg; Lexotanil R), Phenobarbital zusammen mit Ergotamin und Belladonnaalkaloiden (Bellergal R retard), Levopromazin (Neurocil R).

- Zur Unterstützung der Herzfunktion und aufgrund der röntgenologischen Befunde, die eine Herzdilatation zeigen, wird Digoxin (Lanicor R) gegeben. Durch die Digitalisierung kann ein deutlicher Rückgang der Herzgröße erreicht werden.

- Während des 1. Aufenthaltes werden mehrfach Pleurapunktionen durchgeführt (20.7.: 1500 ml; 25.7.: 350 ml; 8.8.: 1500 ml), welche jeweils zu einer deutlichen Verbesserung der Atemfunktion führen.

- Als weitere therapeutische Maßnahmen werden Inhalationen u.a. mit Bisolvon, sowie Leberschonkost verordnet.

Nachdem die Beschwerden rückläufig sind, wenngleich noch nicht vollständig abgeklungen, wird der Patient am 9.8.78 mit einem Rezept für Lanicor R
Transbronchin R
Klinomycin R
Tanderil R
Tavegil R
Bepanthen R-Tabletten
in hausärztliche Behandlung entlassen.

Zu Beginn des 2. stationären Aufenthaltes am 14.9. ist die histologische Diagnose einer IL bekannt. So wird nun eine gezielte Therapie der IL eingeleitet: (vgl. Tab.16)

- Immunsuppressive Therapie mit Azathioprin 50 mg/die p.o. (Immurek R) und Prednisolon 50 mg/tägl.i v. (Solu-decortin R H), das vom 28.9. an durch Fluocortolon 40 mg/tägl., später 60 mg/tägl. p.o. (Ultralan R) abgelöst wird.

Die symptomatische Behandlung wird weitergeführt.

- Die antibiotische Therapie wird fortgesetzt mit Cephazolin 2 g/tägl. i v. (Zolizef R) und Sisomycin 150 mg/die (Pathomyzin R). Eine Soorinfektion der Mundschleimhaut wird mit Nystatin (Moronal R) lokal behandelt. (vgl. Tab.16).

- Aufgrund des starken Gewichtsverlustes und der Schluckbeschwerden wird eine parenterale Ernährung über einen Subclaviakatheter notwendig. Diese wird mit verschiedenen Präparaten z.B. Aminosteril R L forte, FGX R 24 %, GLX R 24 %, Laevulose 5 % ; zusammen mit Vitaminpräparaten (Multibionta R) durchgeführt.

- Zur Behandlung der Atembeschwerden:
als Bronchospasmolytica: Perphyllon R (ein Mischpräparat, das Etofyllin, Theophyllin, Papaverin, Atropin, Phenobarbital enthält);
als Antitussiva:Codein (Codipront R) , Hydrocodon (Dicodid R), Thebacon (Acedicon R) und Paracodin R.
Zur Behandlung der Schluckbeschwerden werden im Wechsel Anaesthesin R (Benzocain) und Iversal R (Ambazon) Lutschtabletten verabreicht.

- Die Digitalisierung wird mit Beta-methyl-digoxin 0,2 mg/tägl. (Lanitop R) fortgesetzt.

- Als Analgetika werden zu verschiedenen Zeitpunkten verabreicht:
  - Acetylsalizylsäure (0,5 g in der Infusion; Aspisol R)
  - Novaminsulfonat (Novalgin R)
  (besonders zur Behandlung der Schmerzen beim Schlucken vor den Mahlzeiten)
  - Pyramidon R
  - Levomethadon (Polamidon R)
  - Pentazocin (Fortral R).

- Ebenso wie beim 1. stationären Aufenthalt wird die analgetische Behandlung durch die Gabe von Sedativa und Psychopharmaka unterstützt:
  . Clorazepat (Tranxilium ^{R}),
  . Cyclobarbital in Verbindung mit Prothipendyl (Itridal ^{R}),
  . Bromazepam (Lexotanil ^{R}).

- Zur Behandlung des gastrokopisch nachgewiesenen Anastomosenulcus werden Pirezipin (Gastrozepin ^{R}) in der Infusion und Solu-Gastril ^{R} p.o. (4 x tägl. 1 Beutel) als Antazidum verordnet.

- Zur Thromboseprophylaxe werden Venalot ^{R} - Depot-Dragees (15 mg Cumarin, 90 mg Troxerutin) gegeben.

- Zwischendurch wird zur Behandlung der zunehmenden Ödeme Furosemid 40 mg (Lasix ^{R}) p.o. gegeben.

- Präfinal werden am 3 Tagen je 2x 500 ml Frischblut (B Rh+) und außerdem 2 Erythrozytenkonzentrate verabreicht, da bis zu diesem Zeitpunkt im Blutbild gravierende Verminderungen aller korpuskulären Elemente (3.10.: Erythrozyten 3,35 . 10^{6}/ mm^{3}, Leukozyten 800/ mm^{3}, Thrombozyten 67000/ mm^{3}) festzustellen waren. (vgl.Tab. 16)

  Die Bluttransfusionen bewirken eine deutliche Steigerung der Erythrozytenzahlen bis hin in normale Bereiche, während sie an der Thrombopenie und Leukopenie nichts zu ändern vermögen.

- Wiederholt durchgeführte Pleurapunktionen (14.9.: 1100 ml, 15.9.: 850 ml, 16.9.: 1200 ml, 19.9.: 1000 ml, 28.9.: 1200 ml, 2.10.: 1050 ml) bewirken jeweils eine kurzfristige Besserung der Dyspnoe. Die am 7.10. durchgeführte Aszitespunktion bringt ebenfalls nur eine vorübergehende Entlastung des Patienten.

- Aufgrund der starken Schluckbeschwerden kann dem Patienten nur flüssig-breiige Kost gegeben werden, die jedoch nicht genügt, die Ernährungsbilanz auszugleichen.

- An Maßnahmen physikalischer Therapie werden Inhalationen zur Anfeuchtung der Atemluft, sowie Wadenwickel zur Senkung des Fiebers verwendet.

Abschließend ist festzustellen, daß trotz der eingeleiteten immunsuppressiven Therapie und einer umfassenden symptomatischen Behandlung sich der Zustand des Patienten unaufhaltsam verschlechtert, bis dieser am 9.10. unter den Zeichen des Herzversagens verstirbt.

2.2.2. Pathologie

2.2.2.1. Pathologische Befunde intra vitam

1. Lymphknotenbiopsien

(Histologische Befunde aus dem Pathologischen Institut des Städt.Krankenhauses Landshut,Chefarzt Priv.-Doz.Dr.K.Heilmann)

Am 3.7. werden 2 etwa kirschgroße Lymphknoten distal der rechten Leiste in Allgemeinnarkose entfernt. Diese Lymphknoten sind 2,5 x 1 x 1 cm groß. Histologisch ergibt sich folgendes Bild:

Die Lymphknotenstruktur ist verwaschen, die Lymphfollikel mit Keimzentren fast vollständig verschwunden. Stellenweise sind die Sinus noch abgrenzbar. Es findet sich eine ausgeprägte Proliferation von Histiozyten, Retikulumzellen und Immunoblasten. (Letztere stellen sich als große Zellen mit vesikulären Kernen und Nukleolen dar.) Die Gefäße im Lymphknoten sind prominent, deren Wände verdickt. An umschriebener Stelle findet man eine dichte Infiltration mit eosinophilen Granulozyten um eine Gewebseinschmelzung herum. Die entzündlichen Infiltrate mit Leukozyten und Lymphozyten greifen auch auf die Lymphknotenkapsel und das perinoduläre Gewebe über.

Aus diesen Angaben ist eine ausgeprägte eosinophile abszedierende Lymphadenitis mit einer erheblichen immunologischen Begleitreaktion diagnostiziert worden. Allerdings ist der eosinophile Abszeß offensichtlich nur in einzelnen Schnittebenen vorhanden, er stellt also nur einen - wenngleich bemerkenswerten Teilbefund dar.(Abb.3)

Am 10.7. werden im Bereich der rechten Halsseite 3 bis zu 1 cm durchmessende Lymphknoten in Lokalanästhesie exstirpiert. Die Lymphknoten zeigen histologisch:

- Eine obliterierte Struktur des Lymphknotens, in welcher nur noch vereinzelt kleine Haufen und follikelähnliche Strukturen von Lymphozyten zu erkennen sind.

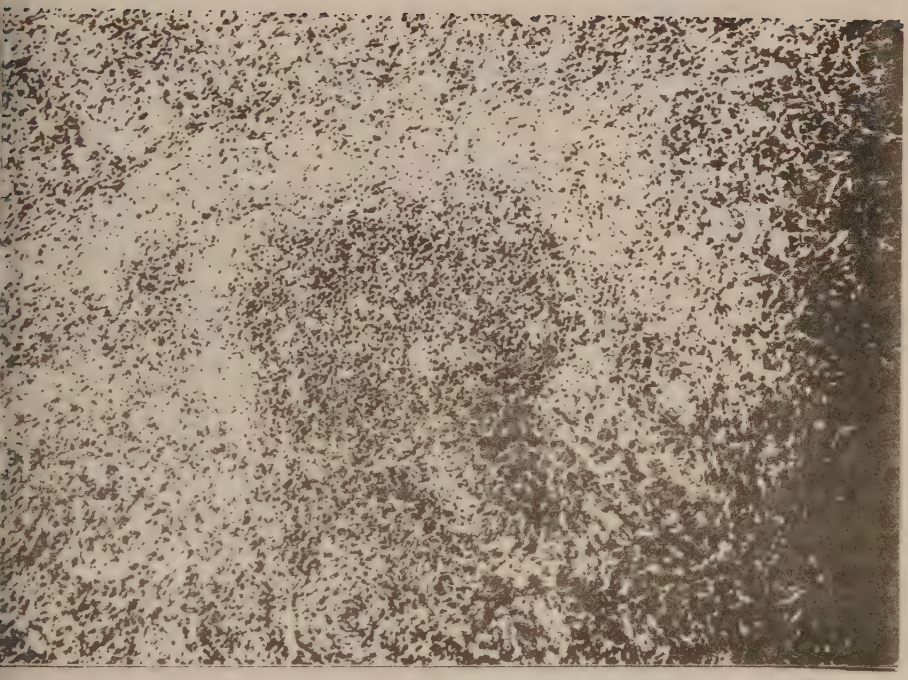


Abb. 3
Patient N.J., Lymphknoten aus der re. Leiste mit eosinophilem Abszeß
HE (ca. 120x) E-Nr. 1709-78
(aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Landshut, Chefarzt Priv.-Doz.Dr. K.Heilmann)

- Eine Proliferation von Retikulumzellen, Immunoblasten und Plasmazellen, wie auch eosinophilen Lymphozyten. Diese Infiltrate greifen ebenfalls auf die Lymphknotenkapsel und das perinoduläre Fettgewebe über.

Außerdem findet sich eine erhebliche Proliferation von Gefäßen, die eine ausgeprägte Wandverdickung zeigen.

Diagnostische Reed-Sternberg-Zellen und Hodgkin-Zellen sind nicht nachzuweisen, sodaß eine echte Lymphogranulomatose (M.Hodgkin) ausscheidet. Allerdings sind einzelne atypische mono- und binukleäre Zellen mit prominenten Nukleolen zu sehen, die an Hodgkin- bzw. Sternberg-Zellen erinnern, jedoch nicht für einen M.Hodgkin diagnostisch sind.

Stellenweise ist ein interzellulärer Niederschlag einer PAS-positiven Substanz zu finden.

Auch bei diesen Lymphknoten wird die Diagnose einer ausgeprägten eosinophilen Lymphadenitis und Perilymphadenitis mit einer erheblichen Immunoblastenreaktion primär gestellt.

Faßt man allerdings die wesentlichen histologischen Befunde der Lymphknotenbiopsien -mit Ausnahme der eosinophilen Abszedierung, die auch nicht in allen Schnitten zu finden ist- noch einmal zusammen, so sind dies:

1. Zerstörte Lymphknotengrundstruktur.

2. Proliferation sich häufig verzweigender postkapillärer Venolen mit einer ausgeprägten Wandverdickung, die sich teilweise intensiv PAS-positiv anfärben. Diese Gefäße streben der Lymphknotenkapsel zu, erreichen und durchsetzen sie auch. Einzelne kleine und mittelgroße Gefäßäste zeigen einen nahezu vollständigen Verschluß des Lumens durch eine starke Intimaproliferation, wobei stellenweise durch kleine, spaltförmige Lumina der Eindruck einer Rekanalisation entstehen kann.(Abb.4 und 5)

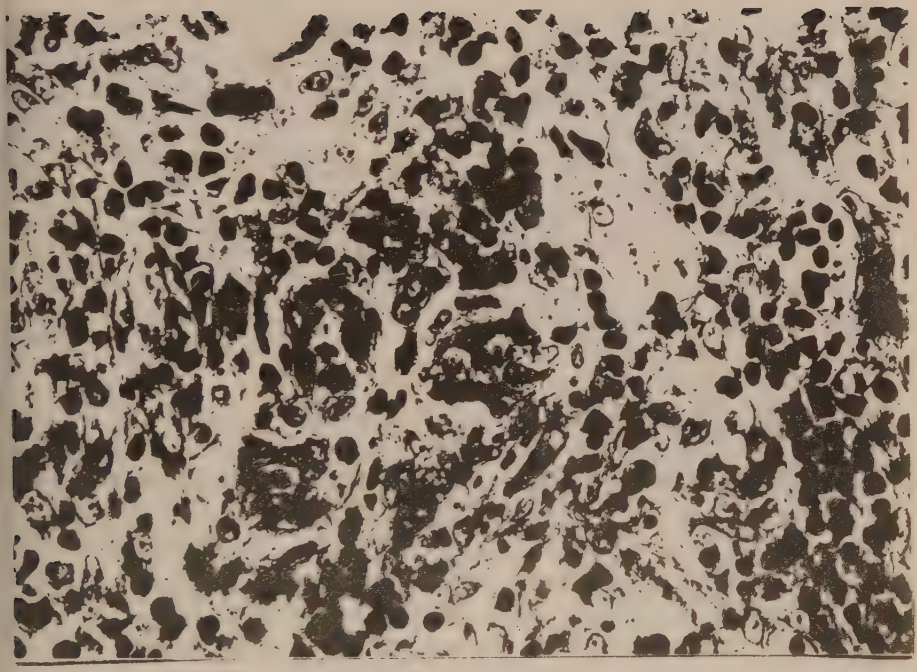


Abb. 4
Patient N.J., Lymphknoten aus der re. Leiste mit Lymphogranulomatosis X: Proliferation postkapillärer Venolen mit verdicktem Endothel
Giemsa (ca. 700x) E-Nr. 1709-78
(aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Landshut, Chefarzt Priv.-Doz.Dr. K.Heilmann)

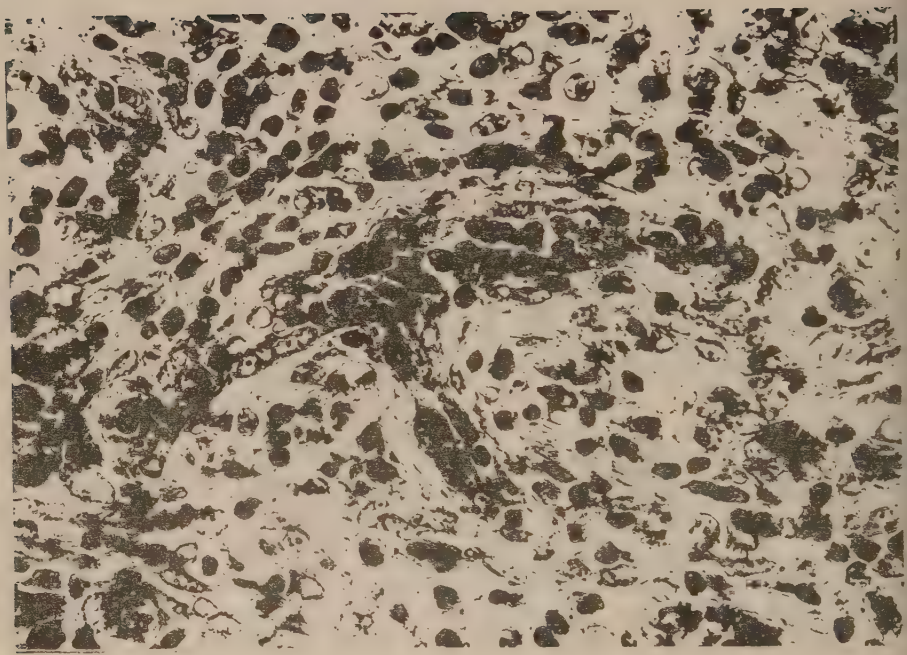


Abb. 5
Patient N.J., Lymphknoten aus der re. Leiste mit Lymphogranulomatosis X: Proliferation sich verzweigender Gefäße mit verdicktem Endothel
Giemsa (ca. 780x) E-Nr. 1709-78
(aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Landshut, Chefarzt Priv.-Doz.Dr. K.Heilmann)

3. Es findet sich eine bunte Zytologie des Lymphknotens mit Lymphozyten, Immunoblasten, Plasmazellen, lymphoiden Zellen, reichlich Epitheloidzellen, und auch eosinophilen Granulozyten.(Abb.6)

4. Stellenweise interzelluläre Ablagerungen amorphen, PAS-positiven Materials.(Abb.7)

5. Fehlen diagnostischer Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen, wenngleich auch einzelne atypische mono- und binukleäre Zellen (wahrscheinlich Immunoblasten) diesen ähneln.

Mit diesen 5 histologischen Befunden allerdings sind sämtliche Kriterien für die Diagnose einer IL gegeben. Ja es werden sogar die für die Definition der IL sensu strictori nach Lukes und Tindle erfüllt, nicht nur die zur Diagnose einer AILD bzw. L.X, die einen etwas umfassenderen Definitionsbereich darstellen.

In einer weiteren, vom Hausarzt zwischen erster und zweiter stationärer Behandlung durchgeführten Lymphknotenbiopsie ist nun eine Fibrosierung der Lymphknotenkapsel, auch subkapsulär eine unregelmäßige, teilweise netzige Fibrose zu sehen. Stellenweise auch intranodal, teilweise paravaskulär ist die Fibrose herdförmig betont. Da es sich bei letzterer Biopsie um ein schon weiter fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung handelt, deckt sich diese Beobachtung sehr gut mit der Feststellung von Frizzera, Moran und Rappaport, daß in fortgeschrittenen Fällen der AILD eine Verminderung des Zellgehaltes des Lymphknotens in Verbindung mit einer Fibrosierung desselben auftritt.

Frizzera e.a. sind sich nicht sicher, ob diese Fibrose eine Folge der natürlichen Evolution der Erkrankung oder eine Folge der zytostatischen Therapie ist. Da aber der Patient N.J. keinerlei zytostatische Behandlung erhalten hat, ist die hier gemachte Beobachtung eine Indiz dafür, daß die Fibrosierung dem natürlichen, evolutiven Verlauf der IL zuzurechnen ist.

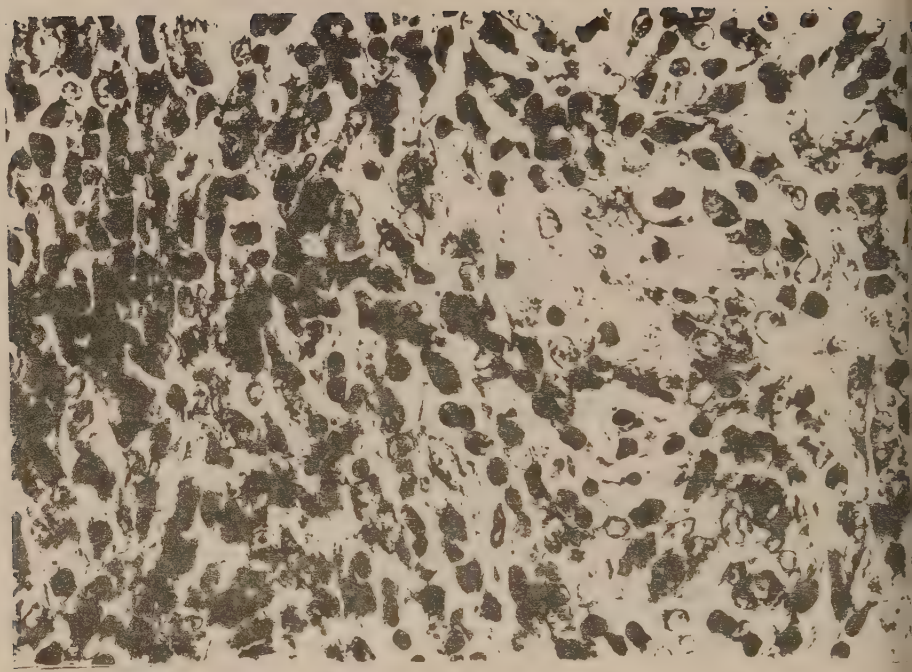


Abb. 6
Patient N.J., Lymphknoten aus der re. Leiste mit Lymphogranulomatosis X: zelluläres Proliferat
Giemsa (ca. 780x) E-Nr. 1709-78
(aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Landshut, Chefarzt Priv.-Doz.Dr. K.Heilmann)

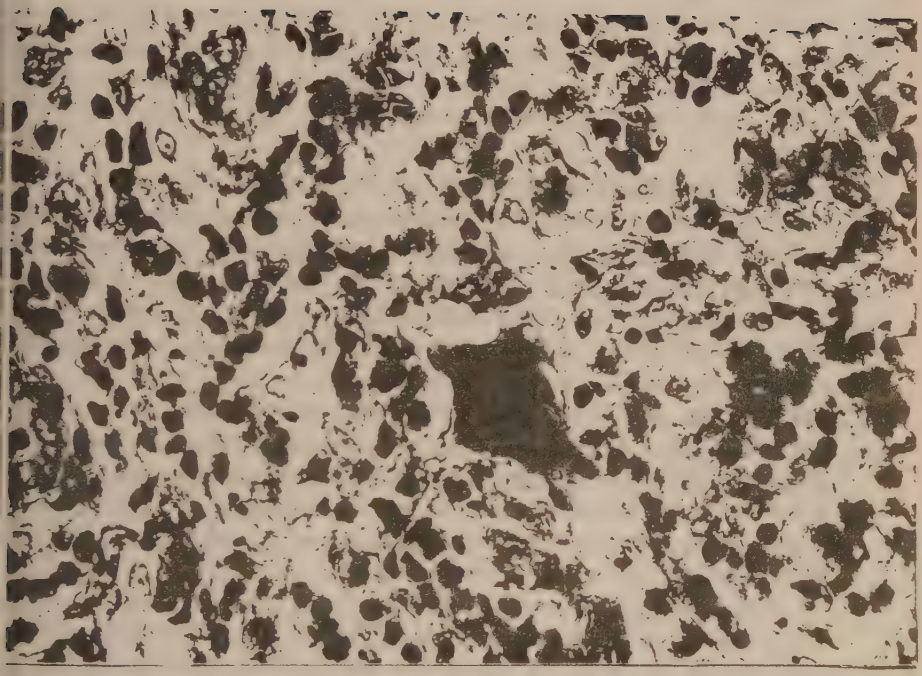


Abb. 7
Patient N.J.,Lymphknoten aus der re. Leiste mit Lymphogranulomatosis X: Interzelluläre Ablagerung amorphen Materials
Giemsa (ca. 780x) E-Nr. 1709-78
(aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Landshut,Chefarzt Priv.-Doz.Dr. K.Heilmann)

2.Zytologische Unt ersuchungen der Pleurapunktate

(Zytologische Befunde aus dem Pathologischen Institut des Städt.Krankenhauses Landshut,Chefarzt Priv.-Doz.Dr.K.Heilmann)

Die zytologische Untersuchung des Pleurapunktates vom 20.7.78 ergibt einen hämorrhagischen lymphozytären Erguß, in welchem nur wenige, teils eosinophile Granulozyten und einige Plasmazellen enthalten sind. Außerdem findet sich nur sehr wenig degenerativ verändertes Mesothel.

Die zytologische Untersuchung des Pleurapunktates vom 25.7.78 erbringt sehr zellreiche Ausstriche, in denen massenhaft große und kleine Lymphozyten, sowie Retikulumzellen, vereinzelt Plasmazellen und nur ganz vereinzelt eosinophile Granulozyten vor dem Hintergrund des Flüssigkeitsniederschlages zu sehen sind. Es wird nur wenig normales oder aktives Mesothel nachgewiesen.

Das Punktat vom 8.8. ergibt ebenfalls wieder sehr zellreiche Ausstriche mit massenhaft Lymphozyten. Es findet sich nur wenig normales, meist stark degenerativ verändertes Mesothel, das vereinzelt auch vergrößerte Kerne mit prominenten Nukleolen aufweist. Außerdem sind Zellen zu sehen mit einem ovalen, teils schuhsohlenartig eingedellten Kern mit deutlicher granulärer Chromatinstruktur und stellenweise auch Nukleoli, sowie mit einem teils länglich ausgezogenen, meist stark degenerativ veränderten Plasma, bei denen es sich um Epitheloidzellen handeln könnte. Ferner sind zahlreiche nackte Kernschatten vorhan

Zu Beginn des 2. stationären Aufenthaltes wird das Pleurapunkt vom 14.9. zytologisch untersucht:
Es handelt sich um zellarme Ausstriche, mit zahlreichen Lympho zyten, sowie wenigen, teils eosinophilen Granulozyten, und wen degenerativ verändertem Mesothel.

Während in der ersten und letztgenannten Pleurapunktatszytolog keine Hinweise für einen malignen Prozeß zu finden sind, kann bei der 2. und 3. Untersuchung -unter anderem auch wegen der zahlreichen nackten, polymorph erscheinenden Kerne- eine Mitbeteiligung der Pleura beim Vorliegen eines malignen Lymphoms nicht ausgeschlossen werden. Aus der Kenntnis der tatsächliche Diagnose, nämlich der IL, kann man sagen, daß es sich um eine Mitbeteiligung der Pleura bei dieser seltenen immunulogischen Reaktion handelt.

Das spezifische Gewicht der Pleurapunktate beträgt (vgl.Tab.16):

am 20.7. : 1017
" 25.7. : 1020
" 8.8. : 1017
" 14.9. : 1014
" 15.9. : 1008
" 16.9. : 1013
" 19.9. : 1007
" 2.10.: 1012

Während des 1. stationären Aufenthaltes entspricht das Pleurapunktat definitionsgemäß einem Exsudat (spezifisches Gewicht über 1018), während der 2. stationären Behandlung eher einem Transsudat (spezifisches Gewicht definitionsgemäß unter 1015). Während des 1. Aufenthaltes also ist eine entzündliche Genese des Pleurapunktates, wohl im Zusammenhang mit der immunoblastischen Infiltration der Lungenunterfelder anzunehmen, während beim 2. stationären Aufenthalt das spezifische Gewicht eher für eine nichtentzündliche Genese der Punktatsflüssigkeit, vermutlich im Zusammenhang mit der allgemeinen Ödemneigung bei dem Patienten, spricht.
Es sei ferner darauf hingewiesen, daß sömtliche Pleurapunktate steril sind.

3. Sputum-Schnitt-Präparat
(Zytologischer Befund aus dem Pathologischen Institut des Städt.Krankenhauses Landshut,Chefarzt Priv.-Doz.Dr.K.Heilmann)
Eine Sputumprobe vom 6.7.78 wird zytologisch untersucht:
Die Schnittpräparate enthalten viel Schleim, orales Plattenepithel, Granulozyten und wenig Alveolarmakrophagen. Es findet sich degenerativ verändertes Zylinderepithel, sowie vereinzelt metaplastisches Plattenepithel.

Die Sputumschnittpräparate ergeben keinen Anhalt für einen malignen Prozeß, jedoch stellt eine Plattenepithelmetaplasie einen kontrollbedürftigen Befund dar.

In diesem Zusammenhang sei noch darauf hingewiesen, daß eine mikrobiologische Untersuchung auf pathologische Keime den Nachweis von mäßig viel Keimen der Art Proteus mirabilis erbringt, was als bakterieller Superinfekt (Pneumonie) auf einer vorbestehenden Lungeninfiltration durch die IL gedeutet werden kann.

4. Histologische Untersuchung von Biopsien im Rahmen einer Gastroskopie (30.8.)

(Histologische Befunde aus dem Pathologischen Institut des Städt.Krankenhauses Landshut,Chefarzt Priv.-Doz.Dr.K.Heilmann)

a) Das Material aus dem Bereich der Anastomose (nach der Billroth II Operation im Jahre 1970) zeigt verlängerte Grübchen, die von basophilen Epithelien ausgekleidet werden. In der Lamina propria finden sich dichte, interfoveolär gelegene lymphoplasmazelluläre und teilweise auch leukozytäre Infiltrate. Die spezifischen Drüsen - überwiegend Corpusdrüsen - sind weitgehend intakt.

b) Die Schleimhaut des Jejunums zeigt plumpe, breitbasige Zotten, die ein ödematös aufgelockertes und entzündlich infiltriertes Stroma aufweisen. Das Deck- und Kryptenepithel ist intakt. In der Lamina propria finden sich ebenfalls entzündliche Infiltrate.

Im Bereich der Anastomose besteht ein Ulcus, das bedeckt wird von Schorf und fibrinoiden Nekrosen, sowie dichte, entzündliche, meist leukozytäre Infiltrate aufweist. Die umgebende Schleimhaut zeigt eine erhebliche Basophilie der Deck- und Grübchenepithelien mit einer gesteigerten Proliferationsrate.

c) Das aus dem Bereich des Restmagens entnommene Biopsiematerial besteht aus unterschiedlich großen Teilen von Corpusschleimhaut mit basophilen Deck- und Grübchenepithelien. Auch hier zeigen sich in der Lamina propria dichte lymphoplasmazelluläre und leukozytäre Infiltrate. Auf der Oberfläche ist eine Nekrose zu sehen, die eine von Schorf bedeckte Erosion bildet.

Folgende histologische Diagnosen sind aus den gastroskopischen Biopsien zu stellen:

1. Ausgeprägte, teils floride Jejunitis.
2. Ausgeprägte floride Entzündung der Anastomose mit Vorliegen eines Anastomosenulcus.
3. Ausgeprägte floride Oberflächengastritis im Restmagen mit Ausbildung einer Erosion.

Eine Infiltration des Magens mit dem typischen Substrat der IL ist nicht nachzuweisen, es fehlen ja die proliferierten Venolen mit hyperplastischem Epithel, die Infiltration mit den typischen Immunoblasten, sowie die interzellulären, eosinophilen Ablagerungen.

2.2.2. Postmortale Befunde

(Autopsie und histologische Untersuchung im Städtischen Krankenhaus Landshut, Pathologisches Institut, Chefarzt Priv.-Doz. Dr. K. Heilmann)

1. Makroskopisch-anatomische Befunde

Die 18 Stunden post mortem durchgeführte Obduktion des 48 Jahre 10 Monate alten Patienten ergibt folgende Befunde:

Körpergewicht 62,5 kg bei einer Körpergröße von 167 cm.
Organgewichte: (in Klammer hinter den Angaben die Normalwerte für einen 50-jährigen Mann nach W. Sandritter, C. Thomas, Makropathologie, Schattauer-Verlag Stuttgart, New York, 4. Auflage 1977)

Lunge rechts 710 g, links 662 g; (800 g).
Herz 338 g; (340 g).
Leber 3387 g; (1600 g).
Milz 1602 g; (145 g).
Niere rechts 216 g, links 209 g; (270 g).

Aus den Organgewichten ergibt sich bereits die Feststellung einer ausgeprägten Hepato- und Splenomegalie.

Es werden auf beiden Seiten Pleuraergüße festgestellt (rechts 1800 ml, links 1200 ml).

Makroskopisch sind Lymphknotenschwellungen am Hals, im Mediastinum, peripankreatisch, paraaortal, parailiakal und inguinal festzustellen.

In beiden Lungen liegen herdförmige Infiltrate vor.

Die rechte Herzkammer ist schlaff dilatiert, die inneren Organe, insbesondere die Leber gestaut und ödematös. Dies steht im Zusammenhang mit dem als Todesursache festgestellten Rechtsherzversagen.

Des weiteren wird eine ausgeprägte, allgemeine Arteriosklerose, eine nummuläre, nach distal zunehmende Skleratheromatose der Aorta und eine sämtliche Äste befallende Coronarsklerose festgestellt. Diese Befunde einer generalisierten Atherosklerose stehen nicht im Zusammenhang mit dem Grundleiden der IL, sondern sind zivilisatorisch- und altersbedingt.

Weiterhin wird ein Zustand nach einer Magenresektion nach Billroth II festgestellt, sowie eine "polypeptidämische Nephrose" als Zeichen eines finalen Nierenversagens.

Mikroskopisch-anatomische Befunde:

a) Lymphknoten
Die Lymphknoten aus den verschiedenen Regionen zeigen folgende histologische Befunde:

1. Verlust der regelrechten Lymphknotenstruktur mit einer Atrophie der Follikel.

2. Vollständige Infiltration des lymphatischen Gewebes mit Immunoblasten, Lymphozyten, zahlreichen Plasmazellen und nur wenigen Eosinophilen.

3. Zahlreiche proliferierende, hyperämische Gefäße mit verdickten Endothelien.

4. Fehlen von diagnostischen Hodgkin-Zellen oder Reed-Sternberg'schen Riesenzellen. Fehlen auch von anderen atypischen Zellen.

5. Eosinophile interzelluläre Ablagerungen amorphen Materials.

Aufgrund dieser histologischen Befunde ist die Diagnose einer IL gesichert. Außerdem kommt es gelegentlich in den Lymphknoten auch zur Ausbildung von Nekrosen. Verschiedentlich findet sich eine mäßig starke, herdförmig betonte Fibrose. Die Fibrose wurde bereits bei bioptischen Lymphknotenschnitten beschrieben, sie stellt vermutlich einen fortgeschritteneren Zustand in der Evolution der IL dar. (Abb. 8)

Die abdominellen Lymphknoten zeigen eine etwas andere Histologie, da hier die Pleomorphie der proliferierenden Zellen erheblich zugenommen hat und sich hier auch zahlreiche Mitosen und Nukleolen in den Zellkernen finden. Allerdings besteht kein Hinweis auf ein Fortschreiten der IL in Richtung auf ein Malignom.(Abb.9)

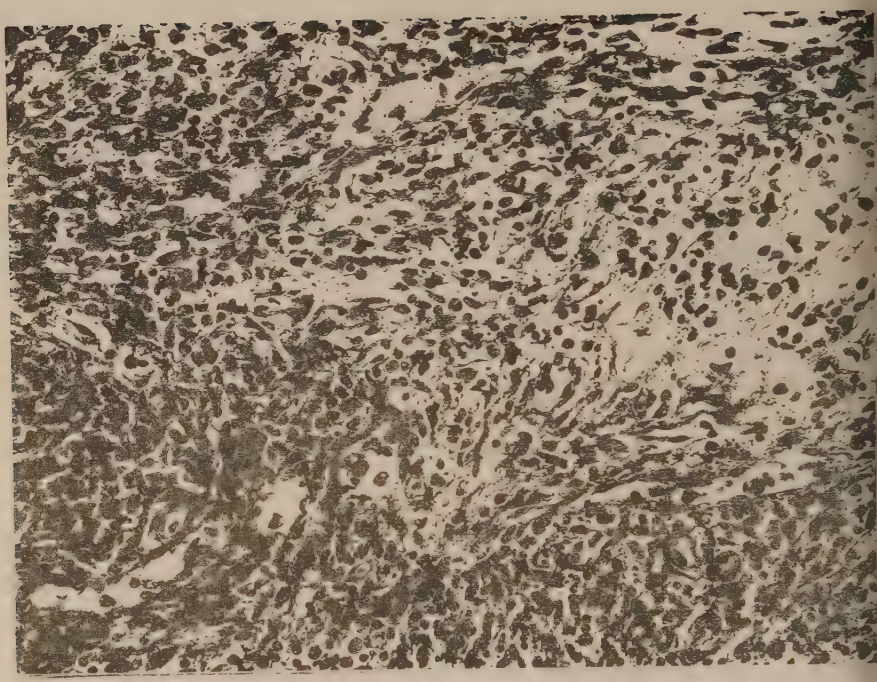


Abb. 8
Patient N.J., postmortaler Lymphknoten mit Lymphogranulomatosis X: ausgeprägte Fibrosierung des Lymphknotens
Giemsa (ca. 310x) Sekt.-Nr. 185-78
(aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Landshut, Chefarzt Priv.-Doz.Dr. K.Heilmann)

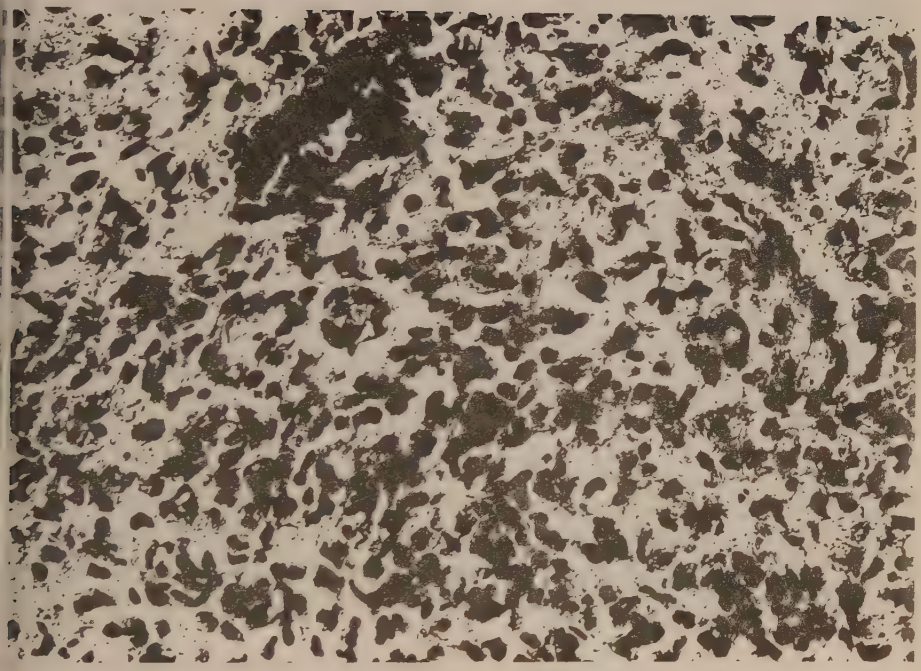


Abb. 9
Patient N.J.,postmortaler abdomineller Lymphknoten mit Lymphogranulomatosis X: erhebliche Zunahme der Pleomorphie der proliferierenden Zellen
Giemsa (ca. 310x) Sekt.-Nr. 185-78
(aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Landshut,Chefarzt Priv.-Doz.Dr. K.Heilmann)

b) Lungen
Die Alveolen sind unterschiedlich weit, gelegentlich sind sie erheblich dilatiert. In herdförmigen Bereichen finden sich - vorwiegend perivaskulär, gelegentlich auch peribronchial - Infiltrate, die aus Lymphozyten, Plasmazellen und Immunoblaste bestehen. In einzelnen Bezirken finden sich auch Nekrosen des immunoblastischen Infiltrats mit Ausbildung kleiner, granulom- ähnlicher nekrotischer Strukturen.

In zahlreichen Alveolen liegen Blutungen sowie hämosiderin-pigmentbeladene Alveolarmakrophagen vor.

Die Gefäße sind stark hyperämisch, es besteht eine ausgeprägte Lungenstauung mit Lungenödem, wohl im Zusammenhang mit dem terminalen Herzversagen.

c) Leber
Die Struktur der Leber ist verwischt. Die Zentralvenen und zentralen Sinusoide sind erheblich dilatiert und hyperämisch, ein Befund im Zusammenhang mit dem Versagen des rechten Herzen das zu einer Leberstauung führt.

Die Leberzellen sind teils trabeculär, teils mehrreihig ange- ordnet und häufig durchsetzt von disseminiert verteilten, mitt bis großtropfigen Fettvakuolen, die endogen- toxischen Ursprun sein dürften.

Sowohl innerhalb der Läppchen als auch in den meisten portale Feldern finden sich gemischtzellige Infiltrate, die aus Lympho zyten, Immunoblasten und Plasmazellen, sowie Eosinophilen bes (Abb. 10)
d) Milz
Die Kapsel und das Trabekelwerk sind etwas verbreitert. Die weiße Pulpa ist hochgradig reduziert, die rote Pulpa ausgeprä hyperämisch, letzteres weist auf eine Erhöhung des Drucks im Pfortadersystem mit Blutrückstau in die Milz hin.

In der roten Pulpa finden sich multiple granulomähnliche, häu zentralnekrotische oder vollständig nekrotisierende gemischt- zellige Infiltrate der IL.

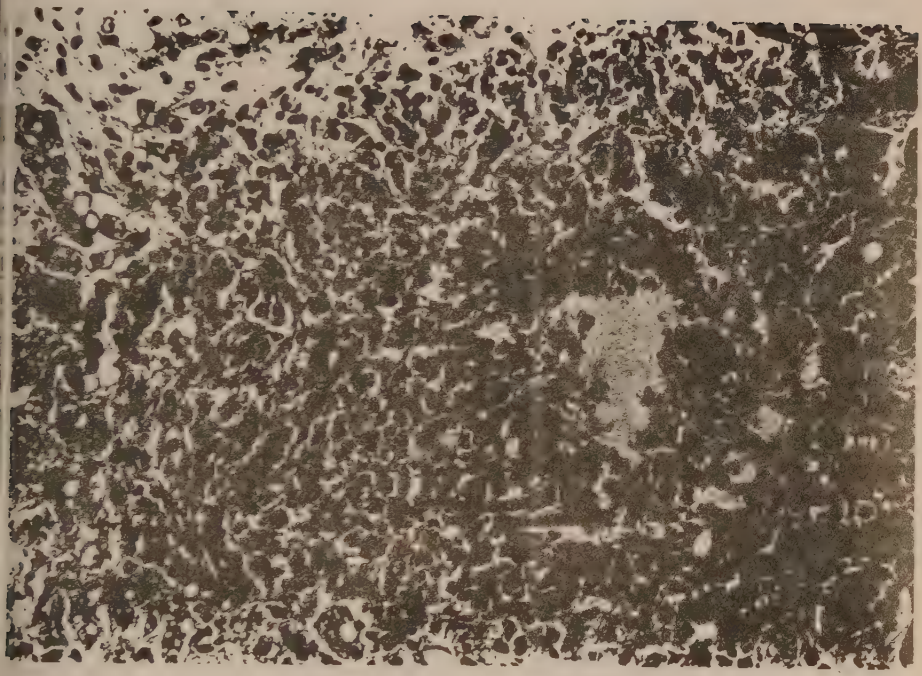


Abb. 10
Patient N.J., Leber (postmortal) mit Infiltration durch die Lymphogranulomatosis X
HE (ca. 310x) Sekt.-Nr. 185-78
(aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Landshut, Chefarzt Priv.-Doz.Dr. K.Heilmann)

e) Nieren
Die Struktur ist weitgehend erhalten, die Glomeruli besitzen zarte Kapillarschlingen und Basalmembranen, die Tubuli sind erheblich dilatiert und teilweise mit hyalinisierten, teilweis granulierten Zylindern gefüllt. Daneben kommen auch einzelne Pigmentzylinder und reichlich eingedickte, eiweißhaltige Flüss keit, außerdem reichlich Oxalatkristalle vor.

In einzelnen Abschnitten, insbesondere im Mark, kommt es zu herdförmigen zellulären Infiltraten durch die IL.

f) Tonsillen
Die Tonsillen sind erheblich vergrößert, ihre Oberfläche ist von regelrecht geschichtetem Plattenepithel bedeckt. Die Lymph follikel sind reduziert, das lymphatische Gewebe ist von Infil traten der IL durchsetzt.

g) Knochenmark
Im Knochenmark des Femur ist die normale Hämatopoese weitgehend reduziert und durch meist knotenförmige Infiltrate aus Lymphozyten, Immunoblasten, Plasmazellen und Eosinophilen ver drängt. Die Suppression der Blutbildung durch die ausgeprägte diffuse Infiltration des Knochenmarks führte zu den bekannten Erscheinungen einer Panzytopenie.

h) Magen
Im Bereich der Billroth II-Anastomose sind die Grübchen verlängert und von mäßigem,basophilen Epithel ausgekleidet. Im Stroma sind dichte lympho-histiozytäre und plasmazelluläre Infiltrate zu sehen. Ein Ulcus ist nicht mehr nachzuweisen, die Infiltrate sind nicht für die IL spezifisch, sie rühren von einer Anastomositis und Gastritis her.

i) Hoden
Die Struktur ist weitgehend intakt, die Spermiogenese etwas reduziert, eine Folge der schweren Erkrankung. Nirgends sin Infiltrate zu finden.

k) Nebennieren
Die Rinde der Nebennieren ist normal dreigeschichtet. Die Zellen der zona fasziculata sind rötlich angefärbt mit einer erheblichen Reduzierung des Lipidgehaltes, was als ein Zeichen für eine Stressreaktion im Sinne der Lehre von Selye im Zusammenhang mit der schweren Erkrankung zu werten ist. Es liegen keine Infiltrate vor.

l) Schilddrüse
Die makroskopisch sichtbaren Knoten bestehen aus dicht gelagerten, meist kolloidreichen Follikeln, die von flachen kubischen Epithelien ausgekleidet werden. Es sind keine Infiltrate zu finden.

m) Pankreas
Die Struktur ist erhalten, die Acini gelegentlich ebenso wie die terminalen Ductuli dilatiert. Das übrige exokrine Parenchym ist intakt, die Inseln sind regelrecht ausgebildet. Es liegen keine Infiltrate vor.

n) Herz
Unter einem zarten Epicard ist das subepicardiale Fettgewebe geringgradig verbreitert. Die Myocardfasern sind schlank, teilweise sind sie in herdförmigen Bereichen rot angefärbt mit einem Verlust der Querstreifung und Kernpyknosen . Im Zytoplasma der Herzmuskelfasern finden sich reichlich Lipofuszinpigmentablagerungen. Das Interstitium ist ödematös aufgelockert, die Gefäße mäßig hyperämisch. Der Befund disseminierter, frischer Einzelfasernekrosen im Myocard, besonders der linken Herzkammer, beruht auf dem Zusammentreffen einer relativen Coronarinsuffizienz durch die Coronarsklerose, einer Hypoxämie infolge einer Störung der Lungenfunktion und einer Anämie.

Infiltriert waren also: Lymphknoten, Tonsillen, Leber, Milz, Nieren, Knochenmark und Lunge.

3. Diskussion

3.1. Vergleich zwischen den Kasuistiken und der Literatur

3.1.1. Pathologie

Die Diagnose der immunoblastischen Lymphadenopathie (nach Lukes und Tindle) ist eine histologische.Vier Kriterien sind erforderlich:

a. Diffuse Veränderung der Lymphknotenstruktur.

b. Proliferation von Immunoblasten,Plasmazellvorstufen und Plasmazellen.

c. Proliferation kleiner,sich verzweigender Gefäße mit verdicktem Endothel.

d. Interzelluläre Ablagerungen amorphen,eosinophilen Materials.

Die diffuse Alteration der Lymphknotenstruktur macht nicht an der Lymphknotenkapsel Halt, sondern befällt diese und auch das perinoduläre Fettgewebe.

Das zelluläre Proliferat besteht zwar vorwiegend aus Immunoblasten,Plasmazellen und deren Vorstufen, allerdings sind auch andere zelluläre Elemente wie epitheloide Histiozyten und eosinophile Granulozyten in unterschiedlichem Ausmaß vorhanden, sodaß sich ein recht buntes Zellbild ergibt. Durch immunologische Untersuchungen ist es möglich, die proliferierenden Immunoblasten der B-Zell-Reihe zuzuordnen. Diagnostische Hodgkin- oder Sternbergzellen kommen nicht vor. Die Zahl der Mitosen ist mäßig, anormale Mitosen kommen nicht vor. Inwiefern Chromosomenveränderungen bei der IL eine Rolle spielen ist nicht geklärt.

Die Ursache der Gefäßproliferation ist unklar, es wird eine Stimulation der Endothelzellen durch die Immunoblasten oder aber ein spezifischer Hypersensitivitätsprozess vermutet.

Ebenso ist der Charakter der interzellulär abgelagerten Substanz nicht sicher zu bestimmen, es werden dünne Fasern, aber auch zytoplasmatische Fragmente nachgewiesen.

Sehr nahe mit der IL verwandt und z.T. auch identisch mit ihr sind die angioimmunoblastische Lymphadenopathie mit Dysproteinämie (nach Frizzera,Moran und Rappaport) und die Lymphogranulomatosis X (nach Radaszkiewicz und Lennert). Allerdings ist bei beiden der Lymphknotenbefall nicht von derselben Vollständigkeit wie bei der IL, bei der AILD werden die interzellulären Ablagerungen nur als fakultatives Kriterium, bei der L.X in der Erstveröffentlichung (111) überhaupt nicht erwähnt. Ferner ist die Dysproteinämie ein obligates Kriterium der AILD, während sie bei der IL und der L.X nicht zur Definition der Erkrankung verwendet wird.

Aus der unterschiedlichen Definition der Erkrankungen heraus wird es nun auch verständlich, daß die klinischen Befunde bei den einzelnen Autoren teilweise recht heterogen sind, schließlich sind die Definitionen unterschiedlich umfassend und weit, sodaß darin einerseits verwandte, aber doch nicht identische Erkrankungen, andererseits möglicherweise nur spezielle Stadien dieser einen Erkrankung erfaßt werden.

Beim Fall N.J. werden alle histologischen Kriterien der IL sicher - in der intravitalen Untersuchung- erfüllt.

Beim Fall M.F. fehlt von den oben genannten Kriterien das der interzellulären Ablagerungen, zumindest wird es in den Befunden nicht gesondert erwähnt, und so ist denn auch nicht sicher zu sagen, ob hier eine IL sensu strictori vorgelegen hat, oder ob lediglich die Kriterien für eine L.X erfüllt worden sind. Letzteres vorausgesetzt könnte der vom klinischen Bild her etwas heftigere Verlauf beim Patienten N.J. - insbesondere mit den stark erhöhten Körpertemperaturen, der Lungeninfiltration und den Pleuraergüssen- erklärt werden.

In der Literatur gibt es eine Reihe von Erkrankungen, die mit der IL z.T. identisch oder ihr u.U. nahe verwandt sind:

a. Die"pseudolymphomatöse Adenopathie mit Dysimmunität" nach Delsol, deren Typ I (immunoblasten- und plasmazellenreiche Form) der IL sehr ähnlich ist. Der Typ II allerdings entspricht eher dem lymphoepitheloidzelligen Lymphom.

b. Die von Flandrin beschriebene "diffuse Sarkomatose mit plasmazytärer Differenzierung und autoimmunologischer hämolytischer Anämie" ist der IL zuzurechnen.

c. Das "chronische pluripotentielle immunproliferative Syndrom" nach Westerhausen und Oehlert zeigt ebenfalls Ähnlichkeiten mit der IL.

d. Ob die "schnellverlaufende Auszehrungskrankheit mit generalisierter Lymphadenopathie, Hautbeteiligung und interstitieller Lungeninfiltration" nach Haferkamp e.a. zur IL zu rechnen ist, ist trotz mancher Ähnlichkeiten aufgrund fehlender Angaben über die Histologie nicht zu entscheiden.

e. Ähnliches gilt für die "foudroyant verlaufende lymphoplasmazelluläre Lymphadenopathie mit Hypergammaglobulinämie" nach Bartels,Stein e.a.

Eine ganze Reihe von Krankheiten mit Lymphknotenveränderungen, die meist ein sehr ähnliches klinisches Bild zeigen, müssen zur Differentialdiagnose der IL berücksichtigt werden. Dazu gehören:

1. Maligne Lymphknotenerkrankungen:
   - Morbus Hodgkin (echte Lymphogranulomatose)
   - T-Zonen-Lymphom
   - Immunoblastisches Sarkom
   - Kaposi's Sarkom
   - Gammakettenkrankheit
   - extramedulläres Plasmozytom

2. Benigne Lymphknotenveränderungen:
   - Viruslymphadenitiden, insbes. bei infektiöser Mononukleose
   - Postvakzinale Lymphadenitis
   - Lymphknotentoxoplasmose
   - Syphilitische Lymphadenitis
   - Dermatopathische Lymphadenopathie
   - Lymphadenitis bei systemischem Lupus erythematodes
   - Hydantoininduziertes Pseudolymphom
   - Castleman's Tumor.

Die Darstellung 3 (S.56-58) gibt Auskunft sowohl über die Ähnlichkeiten wie auch die Unterschiede der oben angeführten Erkrankungen zur IL.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang,daß die Unterscheidung vom M.Hodgkin vielfach Schwierigkeiten bereitet,wie es auch beim Patienten M.F. zuerst der Fall war, bei dem bei der histologischen Untersuchung des Lymphknotenkonglomerates aus der Leiste zuerst eine echte Lymphogranulomatose diagnostiziert worden war. Beim Patienten N.J. konnte zwar zuerst eine maligne Systemerkrankung nicht ausgeschlossen werden, jedoch wurde hier das histologische Bild bereits frühzeitig eher in Richtung auf eine benigne, evt. hyperergische Lymphknotenveränderung gedeutet.

An dieser Stelle sei noch einmal zur Lymphknotenhistologie der IL zurückgekehrt. Nach Frizzera besteht eine deutliche Tendenz zur zellulären Entleerung des Lymphknotens und zur Fibrose. Dabei konnte bislang nicht sicher festgestellt werden, ob es sich um eine in der natürlichen Evolution der Erkrankung begründete Tendenz handelt- vergleichbar dem M. Hodgkin- oder ob es eine Folge der oft massiven zytostatischen Chemotherapie sei. Eine solche Entwicklung war auch bei den histologischen Schnitten des Patienten N.J.- insbes. postmortal- nachzuweisen. Dies dürfte ein deutliches Indiz für die These sein, daß die Fibrosierungstendenz "natürlichen Ursprungs" ist, denn schließlich wurde der Patient N.J. niemals massiv zytostatisch behandelt.

Eine weitere Besonderheit in der intravitalen Lymphknotenhistologie des Patienten N.J. stellt ein ausgeprägter eosinophiler Abszess (eine dichte Infiltration mit eosinophilen Granulozyten um eine Gewebseinschmelzung herum; Biopsie von 3.7.78 aus der rechten Leiste) dar. Dieser stellt neben der bekannten Infiltration der IL bei dem Patienten - zumindest in der oben genannten ersten Biopsie- einen ausgeprägten Teilbefund dar. Nur ein einziges Mal wird in der Literatur eine ähnliche Veränderung erwähnt (Diebold (24)): Es werden in einem Fall der AIL große Nekroseherde vom ischämischen oder gelegentlich auch vom hämorrhagischen Typ beschrieben, wobei sich in der Nekrose pyknotische Kerne, Mastzellen und viele Eosinophile in unterschiedlichen Stadien des Zerfalls mit Charcot-Leyden'schen Kristallen finden. Bei diesem Fall wird allerdings keine exzessive IgE-Vermehrung wie beim Patienten N.J. gefunden. Insofern stellt dieser eosinophile Abzess eine Besonderheit dar.

Lennert beschreibt 2 Fälle einer eosinophilen,abszedierenden Lymphadenitis bei Frauen im mittleren Alter, bei denen unter dem Verdacht einer Leistenhernie jeweils entsprechend veränderte inguinale Lymphknoten operativ vorgefunden wurden. Eine Klärung der Ätiologie war bei diesen Patientinnen nicht möglich, die Lymphadenitis war lokalisiert, Ähnlichkeiten mit der IL bestanden nicht. So bleibt der Ursprung des eosinophilen Abszesses weiter im Dunkeln.

Die IL befällt - nach Auswertung der Literatur- in 93% die Lymphknoten generalisiert, in 7% lokal. Beim Patienten N.J. waren bei der Autopsie cervicale, mediastinale, peripankreatische,paraaortale, parailiakale und inguinale Lymphknoten befallen, es handelt sich also um eine generalisierte Ausbreitung. Auch beim Patienten M.F. waren mehrere Lymphknotengruppen betroffen.

In den Fällen, in denen es möglich war,den Ausgangspunkt für die Lymphadenopathie beim Patienten festzustellen, betraf dieser meist den cervikalen Bereich, so auch beim Patienten N.J., der als Beginn seiner

ist hier ein psychologisches Faktum zu berücksichtigen, daß nämlich ein Patient "Drüsenschwellungen" im Halsbereich wohl eher registriert als an anderen Stellen des Körpers.

Häufig ist auch ein Befall der Leber (61%) und der Milz (83%). Der Befall der Lunge wird in der Literatur nur bei 23 Patienten angegeben, wobei in einem Fall (45) eine positive Zytologie des Sputums beschrieben wird. Mehrfach finden sich auch Pleuraergüsse, wobei in der sterilen Ergußflüssigkeit Lymphozyten, Immunoblasten, Plasmazellen, sowie Eosinophile und Histiozyten zu finden sind.

Beim Patienten N.J. wurde in der Autopsie sowohl ein Befall von Leber und Milz wie auch der Lunge festgestellt. Das Sputum war zytologisch nicht charakteristisch, die sterile Pleurapunktatsflüssigkeit enthielt Lymphozyten, Plasmazellen, vereinzelt eosinophile Granulozyten und möglicherweise auch Epitheloidzellen.
Während des 1. stationären Aufenthaltes des Patienten handelte es sich - aufgrund des spezifischen Gewichtes der Pleuraergußflüssigkeit um ein Exsudat, was für eine entzündliche Genese spricht, während später das spezifische Gewicht für ein Transsudat, also eine nicht-entzündliche Genese, wohl im Zusammenhang mit der allgemeinen Ödemneigung des Patienten, spricht. Eine solche Entwicklung ist in der Literatur bislang nicht beschrieben.

Ein Befall der Haut wird in 27 Fällen in der Literatur erwähnt. Lessana-Leibowitsch (75) weist darauf hin, daß bei den Hautveränderungen - gleich, ob es sich um Knötchen oder um ein makulo-papulöses Exanthem handelt - stets das gleiche Infiltrat mit Lymphozyten, Immunoblasten und dickwandigen Blutgefäßen handelt.

Beim Patienten N.J. finden sich bei der körperlichen Untersuchung (14.9.78) multiple Knötchen in der Bauchhaut. Dies spricht für einen Befall der Haut.

Beim Patienten M.F. hingegen sind tumoröse Infiltrationen der Haut nicht erwähnt, jedoch trat im Verlauf der Erkrankung eine Vaskulitis allergica hämorrhagica auf, die schließlich weite Bereiche der Körperoberfläche erfasste. Histologische Untersuchungen der Hautveränderungen liegen nicht vor, allerdings ist eine Infiltration nicht wahrscheinlich, eher eine allergische Reaktion.

In 45% der Fälle wird eine Infiltration des Knochenmarks gefunden, die zu einer Suppression der Blutbildung führt. Eine solche ist auch beim Patienten N.J. autoptisch nachgewiesen.

Lediglich in 8 Fällen soll sich ein Befall der Tonsillen finden. Dieser lag jedoch bei beiden beschriebenen Patienten vor, machte sogar klinisch erhebliche Beschwerden.

Ein Befall der Niere wird ebenfalls in 14 Fällen erwähnt und ist auch beim Patienten N.J. nachgewiesen.

Ein Befall anderer Organe, wie Nervensystem, Gastro-Intestinaltrakt, Hoden, Schilddrüse, Pankreas, Herz, ist in der Literatur nur in Einzelfällen erwähnt. Beim Patienten N.J. fanden sich keine solchen bei der Autopsie. Die lympho-histiozytären und plasmazellulären Infiltrate im Stroma der Magenschleimhaut bei gastroskopischer Biopsie und Sektion sind als Gastritis bzw. Jejunitis zu verstehen, nicht als Infiltrate durch die IL, da keine Immunoblasten und keine Gefäßproliferationen zu sehen sind.

Vom Patienten M.F. liegen - abgesehen von der Lymphknotenbiopsie und der gastroskopischen Biopsie - keine pathologisch-histologischen Befunde vor.

Körperliche Befunde, wie Hepato- oder Splenomegalie, tumoröse oder andere Hautinfiltrate, Tonsillitis oder Tonsillenvergrößerung, röntgenologische Befunde (insbes. Infiltrate bei der Röntgenuntersuchung des Thorax), nuklearmedizinische Befunde (Leber- und Milzszintigraphie), sowie zytologische Befunde (Sternalpunktat, Pleurapunktat) genügen zu einer gesicherten Diagnose von Organinfiltrationen

3.1.2. Klinik

a. Vorgeschichte

In der Literatur wird häufig erwähnt, daß das Auftreten der IL nicht selten im Zusammenhang mit einer chronischen Stimulation des Immunsystems steht. So wird bei einer größeren Zahl von Patienten erwähnt, daß dem Auftreten der IL die Einnahme bestimmter Medikamente, insbes. Antibiotika (besonders Penicillin), Antiepileptika oder Analgetika, vorangeht. Zum anderen können Infektionskrankheiten, aber auch neoplastische Erkrankungen, sowie solche Krankheiten, deren Ätiologie auf Autoimmunvorgänge zurückgeführt wird, in der Vorgeschichte auftreten.

Lennert erwähnt vier Fälle, bei denen eine histologisch definierte Hyperimmunreaktion der L.X vorangeht (f).

Beim Patienten N.J. trat die Lymphadenopathie in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme verschiedener Medikamente auf: der Patient hatte das Medikament Muskeltrancopal ^{R} eingenommen, nach Absetzen des Medikaments soll die Lymphknotenschwellung vorübergehend rückläufig gewesen sein. Ferner war der Patient zu fraglichen Zeit bei einem Heilpraktiker in Behandlung, von dem er verschiedene pflanzliche Medikamente verordnet bekam. Ein Auftreten der IL nach der Einnahme von Muskeltrancopal ^{R} (Paracetamol und Chlormezanon) wird in der Literatur bislang nicht erwähnt. Zum anderen ist aber ein Fall beschrieben, bei dem ein Patient, nachdem er unbekannte Heilkräuter eines afrikanischen Medizinmannes eingenommen hatte, an IL erkrankt ist. So wäre es auch in diesem Fall möglich, daß die pflanzlichen Drogen, denen ja vom Hersteller ein abwehrfördernder Effekt zugeschrieben wird, bei diesem -evt. besonders prädisponierten - Patienten das Auftreten der IL provoziert hat.

Beim Patienten M.F. wird in der Vorgeschichte keine solche Medikamenteneinnahme vermerkt. Allerdings war der Patient seit langer Zeit aufgrund einer Trigeminusneuralgie in Behandlung und dürfte wohl auch eine Reihe von Medikamenten zu sich genommen haben.

Bemerkenswert ist ferner,daß bei beiden Patienten in der Anamnese ein Ikterus erwähnt wird, beim Patienten N.J. aufgrund einer nicht weiter bekannten Leberer-krankung, beim Patienten M.F. wahrscheinlich aufgrund einer Hepatitis während der Kriegsgefangenschaft, die bei letzterem zu einer chronischen Fettleber geführt haben soll. Beim Patienten M.F. war ferner der Anti-körpernachweis gegen das [illegible] grenzwertig positiv, beim Patienten N.J. wurde eine solche Untersuchung nicht ausgeführt. In diesem Zusammenhang soll an einen Fall einer Hepatitis B (20) erinnert werden, bei dem nach der akuten Hepatitis eine IL auftrat, wobei von dem Autor darauf aufmerksam gemacht wurde, daß man im Zu-sammenhang mit einer Hepatitis B eine T-Zell-Suppression und eine B-Zell-Hyperaktivität finden kann. Es ist also im Zusammenhang mit den beiden beobachteten Patienten nicht auszuschließen, daß eine frühere, möglicherweise persistierende,klinisch unauffällige Hepatitis zu einer Alteration des Immunsystems in ganz spezieller Weise (s.o.) geführt hat. Allerdings liegen keine histologischen Untersuchungen von Leberbiopsien vor und in der Autop-sie des Patienten N.J. wird lediglich eine Infiltration der Leber durch die IL erwähnt, sodaß es nicht möglich ist, irgendwelche Zusammenhänge zu beweisen.

b. Körperliche Befunde

In der Literatur wird über folgende Befunde berichtet:

1. Lymphknotenvergrößerungen
   werden in 93% der Fälle als generalisiert, in 7% der Fälle als lokalisiert beschrieben. Lymphkno-tenschmerzen finden sich nur bei 6%, allerdings niemals ein Alkoholschmerz wie bei der echten Lympho-granulomatose.

   Bei beiden Patienten M.F. und N.J. waren generali-sierte Lymphknotenschwellungen palpabel, die tlw. schmerzhaft waren. Alkoholschmerz bestand nicht.

2. Hepato- und Splenomegalie

In 67% wird eine Splenomegalie, in 63% eine Hepatomegalie gefunden. Bei beiden Patienten waren Leber und Milz ebenfalls vergrößert.

3. Fieber

73% der Patienten sollen Fieber gehabt haben, tlw. werden Schüttelfröste,Schwitzen und Nachtschweiß erwähnt.

Beim Patienten N.J. bestand vor der stationären Behandlung ebenfalls Nachtschweiß und Schwitzen, Fieber entwickelte sich erst etwas später. Terminal wurden Temperaturen von über 40°C erreicht. Der Patient M.F. zeigte gleichfalls subfebrile bis febrile Temperaturen.

4. Exantheme

50% der Patienten zeigen Exantheme. Diese können makulo-papulös,morbilliform, scarlatiform sein und ähneln teils einer Urticaria. In 6% wird über eine Purpura berichtet, die entweder auf eine Vaskulitis oder auf eine hämorrhagische Diathese zurückgeführt werden kann. Tumoröse Hautinfiltrationen finden sich in 3% der Fälle. 35% der Patienten geben einen starken Pruritus an.

Beim Patienten N.J. waren in der Bauchhaut multiple Knötchen zu palpieren, die einer tumorösen Infiltration der Haut entsprechen. Beim Patienten M.F. hingegen kam es im Verlauf der Erkrankung zu einer Vaskulitis allergica hämorrhagica, zuerst an beiden Unterschenkeln, die sich später auf alle Extremitäten, sowie auf den Körperstamm ausbreitete, verbunden mit einem starken Pruritus.

5. Allgemeinsymptomatik

In der Literatur werden bei 35% der Patienten Allgemeinsymptome wie Schwäche, Unwohlsein, Schwindel, Übelkeit oder Schlaflosigkeit angegeben. 48% geben entweder subjektiv Appetitlosigkeit an bzw. es liegt objektiv ein Gewichtsverlust vor.

Der Patient N.J. litt ebenfalls unter Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und hatte bereits vor der stationären Behandlung einen Gewichtsverlust von 6 kg in 6 Wochen. Zwar wird die Abnahme des Körpergewichts tlw. durch Ödemeinlagerungen überdeckt, die Gewichtsabnahme setzt sich jedoch im weiteren Verlauf der Krankheit fort.Der Allgemeinzustand des Patienten wird als deutlich reduziert beschrieben. Auch beim Patienten M.F. lag Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust vor. Wenngleich er zur Zeit der Aufnahme in gutem Allgemeinzustand war, klagte er doch über Müdigkeit und Schwäche. Allerdings muß noch erwähnt werden, daß bei ihm zusätzlich eine reaktive Depression zu dem Geschehen hinzutrat. Im Verlauf der Erkrankung kam es zu einer zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes sowie zu weiteren Gewichtsverlusten.

6. Schmerzerscheinungen

Abgesehen von Lymphknotenschmerzen und Schmerzen im Halsbereich werden vor allem Arthralgien und Myalgien (11%) erwähnt. Schmerzen in Thorax und Abdomen sind selten.

Abgesehen von epigastrischen Schmerzen im Zusammenhang mit einer Gastritis werden keine besonderen Schmerzzustände bei beiden Patienten erwähnt. Lediglich präfinal werden generalisierte Schmerzen beschrieben.

7. Beschwerden im HNO-Bereich

In der Literatur werden in 6% der Fälle Halsbeschwerden, in 9% meist trockener Husten erwähnt. Vergrößerungen und Entzündungen der Tonsillen kommen gelegentlich vor. Starke Heiserkeit oder Pharyngitiden werden sehr selten angeführt.

Deshalb ist es auffällig, daß bei beiden Patienten ähnliche Beschwerden vorlagen:
Der Patient N.J. gab drückende Schmerzen im Hals sowie Husten mit weißlichem Auswurf an. Beide Stimmbänder waren leicht gerötet, es bestand Heiserkeit. Die Tonsillen waren vergrößert und gerötet, der Rachen gerötet und ödematös verschwollen. Später bestanden trockener Reizhusten und Dysphagie.
Auch beim Patienten M.F. waren die Tonsillen stark gerötet, wobei beidseits etwas Eiter ausdrückbar war. Die Stimmbänder waren beiderseits gerötet.

Es ist anzunehmen, daß Beschwerden im HNO-Bereich im Zusammenhang mit einer IL deutlich häufiger sind als in der Literatur beschrieben, diese Erscheinungen jedoch meist als banale Infekte abgetan werden.

8. Ödeme und Ergüße

Bei 7% werden in der Literatur Pleuraergüsse, bei 4% Ödeme der Beine erwähnt. Gelegentlich findet sich ein Aszites oder Ödeme des Gesichtes. Ödeme der äußeren Geschlechtsorgane oder der oberen Extremitäten sind sehr selten.

Der Patient N.J. zeigte mehrfach große Pleuraergüsse, die die dyspnoischen Beschwerden des Patienten verstärkten. Außerdem lag präfinal ein Aszites vor.
Es kam zu Ödemen an den Beinen, auch an der oberen Extremität, sowie an Penis und Skrotum.
Der Patient M.F. zeigte keinen Pleuraerguß- bei ihm lag ja auch keine Lungeninfiltration vor. Unterschenkelödeme waren diskret, andere Ödeme werden nicht erwähnt.

9. Neurologische Symptomatik

In der Literatur werden selten periphere Neuropathien, ein einziges Mal ein Rückenmarkskompressionssyndrom beschrieben. Präfinal kommt es bei den meisten Patienten zu einer Bewußtseinstrübung.

Bei beiden Patienten lag keine neurologische Symptomatik vor, zu Bewußtseinsstörungen kam es erst präfinal. Allerdings wird bei beiden Patienten über eine depressive Verstimmung berichtet, diesem psychologischen Nebenbefund wurde in der Literatur bisher keine Beachtung geschenkt.

10. Symptomatik seitens des Respirationstrakts

In der Literatur wird bei 8% der Patienten eine Dyspnoe erwähnt, die tlw. bis zur Orthopnoe gesteigert ist. Diese Patienten weisen Lungeninfiltrationen, Pleuraergüsse und in Ausnahmefällen sogar Obstruktionen der oberen Luftwege auf.

Nur der Patient N.J. litt unter starker Dyspnoe, es lagen bei ihm Pleuraergüße und Lungeninfiltrationen vor.
Abgesehen von einer geringfügigen Dyspnoe lagen beim Patienten M.F. keine Störungen des Respirationssystems vor.

11. Symptomatik seitens der Nieren

In der Literatur wird nur selten eine Einschränkung der Nierenfunktion im Sinne einer Oligurie erwähnt.

Beim Patienten N.J. lag zumindest vorübergehend eine Oligurie vor, die erst präfinal wieder auftrat. Währenddessen gab der Patient M.F. bei der Aufnahmeuntersuchung eine Klopfdolenz des rechten Nierenlagers an, zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kam es bei ihm nicht.

12. Störungen seitens des Verdauungssystems

In der Literatur werden vereinzelt sehr unterschiedliche Symptome aufgeführt:
Vomitus, Diarrhoe, Obstipation, Dyspepsie, Subileus, Meläna.

Der Patient N.J. hatte sich vor mehreren Jahren einer B II-Operation unterzogen. Durch eine Gastroskopie konnte nun ein Anastomosenulkus, histologisch eine Oberflächengastritis, Anastomositis und Jejunitis festgestellt werden.
Auch der Patient M.F. gab einen Druckschmerz im Epigastrium an, wobei gastroskopisch ein Schleimhautpolyp, histologisch eine chronische Oberflächengastritis festgestellt wurde.
Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen den Befunden am Magen und der IL besteht nicht, allerdings kann die erhebliche Störung des Allgemeinzustandes der Patienten dem Auftreten einer Gastritis Vorschub leisten.

13. Herz und Kreislauf

Bei der Aufnahmeuntersuchung zeigten beide Patienten keine pathologischen Befunde. Im Verlauf der Erkrankung kam es zu Blutdruckdepressionen und Pulsbeschleunigungen im Zusammenhang mit dem allgemeinen Verfall des Patienten. Beim Patienten N.J. wird schließlich als Todesursache ein Rechtsherzversagen festgestellt. Auch die elektrokardiographischen Untersuchungen zeigten keine speziellen in Zusammenhang mit der IL stehenden Veränderungen.

c. Laborbefunde

1. Blutbild

In der Literatur findet sich bei 71% der Fälle eine Anämie. Ist diese hämolytischer Art, so findet sich meist eine Retikulozytose. Bei einer aregenerativen Anämie liegt hingegen eine Retikulopenie vor.
Selten wird eine Hypochromasie, eine Anisozytose oder eine Poikilozytose erwähnt.

In 26% wird eine Leukozytose, in 12% eine Leukopenie, in 7% eine Lymphozytose, in 25% eine Lymphopenie, in 29% eine Eosinophilie, in 8% eine Plasmozytose des peripheren Blutes gefunden. Atypische Zellen, z.B. Blutzellvorstufen oder Immunoblasten werden nur selten erwähnt. Auch ein pseudoleukämisches Blutbild ist eine große Seltenheit.

Ursache der Leukopenie kann eine Funktionsstörung der Bildungsstätten weißer Blutzellen sein, in Ausnahmefällen werden Anti-Leukozyten-Antikörper beschrieben. Die Verminderung der Leukozytenzahl wird als Grund für die hohe Infektanfälligkeit der Patienten angesehen.

In 22% der Fälle liegt eine Thrombopenie vor, die überwiegend aregenerativ ist. Es wird jedoch auch 1 Fall mit Anti-Thrombozyten-Antikörpern beschrieben.

Der Patient N.J. zeigte im Verlauf der Erkrankung eine deutliche Anämie mit Abnahme der Erythrozytenzahl, des Hb, des HK, sowie der abgeleiteten Werte MCH, MCHC und MCV. Außerdem wurde eine Anisozytose festgestellt. Das weiße Blutbild zeigte eine Linksverschiebung, eine Lymphopenie und eine Eosinophilie, später auch eine leichte Monozytose. Die Gesamtzahl der weißen Blutzellen war schließlich erheblich reduziert. Gleichfalls entwickelte sich eine Thrombopenie.

Auch der Patient M.F. zeigte eine Anämie mit den oben angeführten Veränderungen, sowie eine Anisozytose, Hypochromasie und Polychromasie. Die Leukozytenzahl zeigte stärkere Schwankungen, teils im Sinne einer Leukozytose, teils im Sinne einer Leukopenie. Eine anfängliche Lymphopenie wurde von einer Verringerung der Granulopoese (Verminderung der Stabkernigen und Segmentkernigen) abgelöst. Ferner lag eine Eosinophilie vor. Im Verlauf der Erkrankung bildete sich eine manifeste Thrombopenie aus.

Die bei beiden Patienten vorliegende Bluteosinophilie kann im Sinne eines hyperergischen Geschehens gedeutet werden. Anämie und Thrombopenie stellen typische Befunde der IL dar. Bei einem unterschiedlichen Verhalten der Gesamtleukozytenzahl findet sich bei beiden Patienten eine Lymphopenie.

2. Knochenmark:

Zytologische Untersuchungen des Sternalpunktates zeigen:

Eine Vermehrung der Plasmazellen oder Lymphozyten ist häufig anzutreffen.
Nicht selten auch eine Eosinophilie des Knochenmarks.
Meist eine Steigerung der Myelopoese, seltener eine Verringerung.
Bei hämolytischen Anämien eine gesteigerte Erythropoese, bei aregenerativen eine Verminderung.
Eine Verringerung der Megakaryopoese stellt das Knochenmarkskorrelat einer aregenerativen Thrombozytopenie, eine Steigerung das einer Autoimmunthrombopenie dar.
Gelegentlich wird ein zellarmes Mark gefunden.
Histologische Untersuchungen des Knochenmarks (Osteomyelotomie) erlauben die Diagnose einer Infiltration des Marks in vivo in 40% der Fälle.
Beim Patienten N.J. liegt eine geringe Eosinophilie des Marks sowie eine leichte Vermehrung der Segmentkernigen vor. Lymphoide Zellen und Monozyten fehlen völlig.
Beim Patienten M.F. ist die Zahl der Plasmazellen vermehrt, die Lymphozytenzahl ebenfalls vermindert. Ansonsten ist bei beiden das Sternalpunktat unauffällig.

3. Plasmaproteine

In der Literatur findet sich häufiger eine Vermehrung als eine Verminderung des Gesamteiweißes. In 72% der Fälle liegt eine polyklonale Erhöhung der γ-Globuline, in nur 2,5% eine monoklonale Erhöhung, in ebenfalls nur 2,5% eine Verminderung der γ-Globuline vor.

Meist ist das Albumin kompensatorisch zur Hypergammaglobulinämie vermindert. Eine Erhöhung der α_1-Globuline wird genauso oft wie eine Verminderung erwähnt, die α_2- und ß-Globuline sind häufiger erhöht als vermindert. Letzteren kommt aufgrund der insgesamt geringen Zahl keine besondere Bedeutung zu.

Die polyklonale Immunglobulinvermehrung betrifft in den meisten Fällen IgG, IgM und IgA gemeinsam, ferner allein IgM oder IgG oder die Kombinationen IgG und IgM bzw. IgG und IgA.

In seltenen Fällen wird eine Kryoglobulinämie gefunden.
In 44 % der Fälle ist die BKS erhöht.

Bei beiden beschriebenen Patienten lag ebenfalls eine starke Beschleunigung der BKS vor. .
Die Gesamteiweißkonzentration erreichte beim Patienten N.J. im Verlauf der Erkrankung sicher verminderte, beim Patienten M.F. sicher erhöhte Werte. Bei letzterem kam es zu einem exzessiven Anstieg der γ-Globuline (bis auf 61,8%), auch beim Patienten N.J. waren sie deutlich erhöht. Alle Globulinerhöhungen waren breitbasig, also polyklonal. Das Albumin war bei beiden kompensatorisch reduziert, die übrigen Globuline beim Patienten M.F. zumeist im Normbereich, beim Patienten N.J. ebenfalls erhöht. In der Immunelektrophorese wurde bei beiden Patienten ebenfalls eine polyklonale Erhöhung der Immunglobuline, beim Patienten N.J. auch des Haptoglobins gefunden.
Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline zeigte beim Patienten M.F. eine erhebliche Vermehrung von IgG und IgA, beim Patienten N.J. von IgM,IgA und insbesondere IgE (IgE: 3800 U/l, normal bis 45 U/l).

Während die Kombination IgG-+ IgA- Vermehrung immerhin in 12 Fällen in der Literatur erwähnt wird, wird eine Vermehrung des IgE überhaupt nur in 3 Fällen erwähnt, wobei die Kombination von IgM, IgA und IgE bislang noch gar nicht beschrieben wurde. Möglicherweise ist ein Zusammenhang zwischen dem beim Patienten N.J. histologisch beschriebenen eosinophilen Abszess und der

außergewöhnlichen IgE-Vermehrung zu sehen, zumal eine Eosinophilie im Sinne eines allergischen Geschehens zu deuten ist und das IgE als Reagin bei allergischen Reaktionen des anaphylaktischen Typs auftritt. Außerdem findet sich in der Anamnese des Patienten der Hinweis auf eine mögliche Unverträglichkeit gegen vorher eingenommene Medikamente.

4. Autoantikörper und immunologische Befunde

In der Literatur wird in 43% ein positiver direkter Coombs-Test, in 7% ein positiver indirekter Coombs-Test erwähnt. Selten wird über Kälteagglutinine berichtet. Weitere Autoantikörper können auftreten: Antinukleäre Antikörper, Antikörper gegen glatte Muskulatur, selten gegen das Myocard, gegen Skelettmuskulatur, gegen Leukozyten oder Lymphozyten, gegen Schilddrüsengewebe oder gegen Mitochondrien. Gelegentlich findet sich eine Hypokomplementämie.

Gegen verschiedene Infektionen werden positive Antikörpertiter gefunden, u.a. gegen Toxoplasmose, Lues, seltener gegen Rubellaviren, Zytomegalieviren, Streptokokken und in einem Fall gegen das HBs-Antigen. Ob diesen erhöhten Antikörpertitern gegen verschiedene Infektionen ätiologische Bedeutung zukommen kann, ist nicht geklärt.
Außerdem wird über positive Befunde von Rheumafaktoren-Tests berichtet.

Die Hautsensitivität als Gradmesser für die T-Lymphozytenaktivität ist in 10 Fällen der Literatur erwiesenermaßen reduziert. Dies ist im Zusammenhang mit der geläufigen Theorie über die Pathogenese der IL von Bedeutung.

Beim Patienten N.J. wurden zahlreiche AK-Bestimmungen zum Nachweis möglicher Infektionen durchgeführt, die mit Ausnahme des Sabin-Feldman-Tests negativ waren. (Allerdings war auch die Toxoplasmose-KBR negativ.) Ein durchgeführter Tine-Test verlief negativ, was bei einem Patienten dieses Alters wohl nicht durch eine fehlende TB-Exposition, sondern eher durch eine mangelnde T-Zell-

Aktivität zu erklären ist. Antinukleäre AK, Rheumafaktoren und α_1-Fetoprotein waren negativ.

Beim Patienten M.F. wurden AK gegen glatte Muskulatur, sowie ein positiver indirekter Coombs-Test gefunden. Der AK-Nachweis gegen HBs-Antigen war schwach positiv, mögliche pathogenetische Zusammenhänge wurden vorstehend diskutiert.

5. Enzyme

In der Literatur werden in einigen Fällen Erhöhungen der LDH (Hämolyse), der AP, sowie der Transaminasen und der γ-GT erwähnt.

Beim Patienten M.F. wurde eine Erhöhung der γ-GT und der AP festgestellt, die beide im Sinne einer Leberfunktionsstörung zu deuten sind. Die übrigen Serumenzyme (LDH,GOT,GPT,Lipase) waren im Normalbereich.

Der Patient N.J. zeigte im späteren Verlauf der Erkrankung erhebliche Erhöhungen von GOT, GPT, γ-GT, AP und LDH. CK, SP, tartratlabile SP und Lipase waren normal. Diese Enzymerhöhungen dürften von der Hämolyse sowie von einer Leberfunktionsstörung herrühren.

6. Blutgerinnung

In der Literatur werden Gerinnungsstörungen nur selten beschrieben, teils handelt es sich auch um eine Verbrauchskoagulopathie.

Beim Patienten N.J. kam es präfinal zu einer plasmatischen Gerinnungsstörung mit Erniedrigung des Quickwertes und Verlängerung von Thrombinzeit und PTT. Daneben lag eine Thrombopenie vor.

Beim Patienten M.F. trat im Verlauf der Erkrankung neben einer Thrombopenie eine plasmatische Gerinnungsstörung auf, die durch Gabe von Vitamin K teilweise normalisiert werden konnte. Dies deutet auf eine entsprechende Genese der plasmatischen Gerinnungsstörung hin.

Als therapeutische Konsequenz wäre zu folgern, daß zur Behandlung einer hämorrhagischen Diathese im Verlauf einer IL die Gabe von Vitamin K, in Notfällen von plasmatischen Gerinnungsfaktoren,von Nutzen sein kann.

7. Elektrolyte

Elektrolytverschiebungen werden in der Literatur nur selten erwähnt, gelegentlich wird eine Verminderung von Natrium und Chlorid i.S. angeführt.

Beim Patienten N.J. wird eine ständige Abnahme des Natriums i.S. beschrieben, ferner eine Hypokalzämie. Bei beiden Patienten findet sich im Verlauf der Erkrankung eine leichte Hypokaliämie. Weitere Auffälligkeiten lagen nicht vor.

8. Blutchemie

In der Literatur werden sowohl Erhöhungen des Plasma-Fe (infolge Hämolyse) als auch Erniedrigungen (infolge Blutverlust durch Blutungsneigung) beschrieben.

Beim Patienten N.J. lag das Eisen i.S. ständig unterhalb des Normalbereiches, beim Patienten M.F. an der Untergrenze des Normalbereichs.

In 13 Fällen wird in der Literatur eine Erhöhung des Bilirubins angeführt (vermehrter Abbau von Erythrozyten).

Während beim Patienten M.F. das Bilirubin im Normalbereich lag, fand sich bei N.J. präfinal eine geringfügige Erhöhung.

Erhöhungen des Harnstoffs und des Kreatinins i.S. werden in der Literatur gelegentlich als Parameter bei Störungen der Nierenfunktion angeführt.

Während bei N.J. keine pathologischen Abweichungen der Werte vorlagen, fand sich bei M.F. präfinal ein erhöhter Kreatininwert, was auf ein terminales Nierenversagen hinweist.

In einigen Fällen wird in der Literatur auf eine Erhöhung der Harnsäure i.S. hingewiesen, die als ein Zeichen für einen erhöhten Zellumsatz (u.U. bei einer zytostatischen

Therapie) eine begleitende uricosurische Therapie erforderlich macht.

Auch beim Patienten M.F. war präfinal der Harnsäurespiegel i.S. geringfügig erhöht.

Alle anderen Laboruntersuchungen bei beiden Patienten (u.a. Blutfette, Blutzucker) ergaben uncharakteristische Befunde.

9. Bakteriologische Untersuchungen

In der Literatur werden mikrobiologische Untersuchungen nicht weiter hervorgehoben. Wie auch in der Literatur erwähnt, war das Pleurapunktat beim Patienten N.J. steril. Durch Sputumuntersuchungen konnte eine Resistenzbestimmung der möglicherweise für eine Pneumonie beim Patienten N.J. verantwortlichen Keime durchgeführt werden. Alle anderen mikrobiologischen Untersuchungen verliefen bei beiden Patienten negativ.

Mikrobiologische Untersuchungen haben bei der IL ihre Bedeutung insbesondere zur Resistenzbestimmung, um bei den abwehrgeschwächten Patienten eine gezielte antibiotische Therapie durchführen zu können.

10. Harn- und Stuhlbefunde

In der Literatur wird in einigen Fällen auf eine Proteinurie (Albuminurie oder polyklonale γ-Globulinurie), seltener auf eine Bence-Jones-Proteinurie hingewiesen. Manchmal besteht auch eine Erythrozyturie infolge der Blutungsneigung oder eine Leukozyturie als Hinweis auf einen Harnwegsinfekt.

Beim Patienten N.J. wies eine Leukozyt- und Bakteriurie zwischenzeitlich auf einen Harnwegsinfekt hin. Beim Patienten M.F. fand sich eine geringe Erythrozyturie, deren Ursache nicht weiter abgeklärt wurde. Ferner wurde bei N.J. eine fortschreitende Erhöhung der α-Amylase im Urin festgestellt, die auf eine Alteration des Pankreas hinweisen könnte.

Untersuchungen des Stuhls auf Blut verliefen bei beiden Patienten negativ.

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß durch eine sorgfältige und umfassende Labordiagnostik eine verbesserte Kenntnis der Organmanifestationen und -funktionsstörungen durch die IL möglich ist und einer symptomatischen Behandlung zugeführt werden kann.

d. Röntgenologische und nuklearmedizinische Befunde

1. Röntgenuntersuchung des Thorax

In der Literatur werden bei 56% der Fälle Adenopathien, bei 39% Infiltrate der Lunge und bei 21% Pleuraergüsse als Befunde röntgenologischer Untersuchungen des Thorax angegeben. Die Adenopathien der hilären wie auch der mediastinalen Lymphknoten machen sich entweder als eine Vergrößerung der Hili oder als eine Verbreiterung des Mediastinums bemerkbar. Infiltrate des Lungenparenchyms können alveolärer wie auch interstitieller Natur sein, werden als retikulär-streifig oder nodulär beschrieben, sind meist diffus, gelegentlich auch lokalisiert und beginnen häufig an der Basis. Die Lungeninfiltrate werden oft von Pleuraergüssen begleitet.

Beim Patienten N.J. hatten röntgenologische Thoraxuntersuchungen aufgrund des klinischen Befundes große Bedeutung. Eine Mediastinalverbreiterung und beidseitige Pleuraergüsse waren bei wiederholten Aufnahmen nachzuweisen. Nach Abpunktion des Ergusses konnte schließlich auch eine ausgedehnte Infiltration im Bereich der Unterfelder beider Lungen nachgewiesen werden. Eine besondere Bedeutung kam den Thoraxaufnahmen im Hinblick auf eine Erfolgskontrolle der Therapie und eine fortgesetzte Verlaufskontrolle zu.
Beim Patienten M.F. bestanden weder Adenopathien, noch Infiltrationen der Lunge, noch Ergüsse.

2. Lymphangiographie

Die bei 97% der in der Literatur erwähnten Lymphangiographien festgestellten Adenopathien bedeuten - trotz einer gewissen Selektivität bei der Indikationsstellung - eine erstaunlich hohe diagnostische Rate.

Auf folgende morphologischen Aspekte wird hingewiesen:
- Befall aller dargestellten Lymphknotengruppen und Symmetrie der Adenopathien.
- Mäßige Hypertrophie der Lymphknoten.
- Meist randbetonte Begrenzung der Lymphknoten (durch Darstellung der Randsinus).
- Oft sehr schwache Trübung mit einer feinen, schleierartigen Strukturzeichnung, tlw. milchig-schaumiger Aspekt der Lymphknoten. Seltener granulärer oder großflächiger Aspekt.

Die röntgenologischen Differentialdiagnosen des lymphographischen Bildes wurden vorher eingehend diskutiert.

Beim Patienten M.F. wurde eine einseitige Lymphographie durchgeführt, die eine mäßiggradige bis deutliche Auftreibung der Lymphknotenstruktur sämtlicher dargestellter Lymphknoten der iliakalen und paraaortalen Gruppe zeigte.

3. Andere Röntgenuntersuchungen

In der Literatur werden weitere Röntgenuntersuchungen nur ausnahmsweise erwähnt, z.B. Skelettübersichtsaufnahmen zum Ausschluß von Osteolysen, Angiographien zum Nachweis von Verdrängungserscheinungen.

Bei beiden Patienten wurden im Rahmen des diagnostischen Programms verschiedene andere röntgenologische Untersuchungen durchgeführt (z.B. beim Patienten N.J. Hilustomographie, NNH, Ösophagus-Breischluck, Pyelographie und Cholecystographie ; beim Patienten M.F. MDP und Cholecystographie), die keine im Zusammenhang mit der IL stehenden pathologischen Veränderungen zeigten.

4. Leber-Milz-Szintigraphie

In der Literatur ergab die szintigraphische Darstellung der Leber in 68% eine Hepatomegalie, meist ohne Speicherdefekte. Die Darstellung der Milz ergab in 80% eine Splenomegalie, Unregelmäßigkeiten der Darstellung wurden nicht erwähnt.

Das beim Patienten M.F. angefertigte Leber-Milz-Szintigramm zeigte eine etwas inhomogene Aktivitätseinlagerung in einer geringfügig atypisch geformten Leber. Die Milz war deutlich vergrößert. Durch diese technische Untersuchung konnte der palpatorische Befund meßtechnisch verifiziert werden, die etwas inhomogene Leberdarstellung rührt von einer vorbestehenden Organveränderung her.

5. Lungenszintigraphie

In der Literatur wird einmal durch eine Ventilations- und Perfusionsstudie eine Verteilungsstörung nachgewiesen, ansonsten findet man in der Lungenperfusionsszintigraphie gelegentlich Aktivitätsdefekte als Zeichen einer Lungeninfiltration.

Beim Patienten N.J. wurde ein Lungenperfusionsszintigramm angefertigt, wobei im rechten Lungenflügel eine geringfügige Perfusionsbehinderung auf eine Infiltration, die röntgenologisch dargestellt werden konnte, hinwies.

6. Lymphknotenszintigraphie

Von den 5 in der Literatur angeführten Lymphknotenszintigraphien wurde bei einer eine fehlende Darstellung eines Teils der abdominellen Lymphknoten, bei drei Lymphknotenvergrößerungen bes. im abdominellen, aber auch in anderen Bereichen (cervical,axillär,mediastinal) gefunden. Diese Untersuchung wird mit Gallium 67 durchgeführt, das im Expertiment vor allem von Histiozyten der Lymphknoten gespeichert wird. Dies erklärt die mangelnde Krankheitsspezifität dieser Untersuchung (Gehalt an diesen Zellen bei der IL sehr unterschiedlich), die Bedeutung ist eher eine lokalisatorische,denn eine differentialdiagnostische.

e. Therapie

In der Literatur werden folgende Formen der Therapie angeführt:

1. Keine Behandlung

   71% dieser Patienten sind noch am Leben, allerdings ist die Fallzahl für eine gesicherte Aussage zu gering. Hierher gehört auch ein Fall, bei welchem allein das Absetzen des als Auslöser verdächtigten Medikaments eine Remission bewirkte.

2. Symptomatische Behandlung

   75% der ausschließlich symptomatisch behandelten Patienten sind am Leben, allerdings ist auch hier die Fallzahl sehr gering. Zur symptomatischen Behandlung wurden in der Literatur u.a. Antibiotika, Präparate mit Eisen und Folsäure, Bluttransfusionen, Digitalispräparate, Uricosurica, Bronchospasmolytica und Sauerstoff eingesetzt.

3. Kortikoide

   Hier sind noch 62% der Patienten am Leben; diese Therapie gilt in der Literatur bei einer nicht mit schwersten Komplikationen verbundenen IL als die Therapie der Wahl. Natürlich sollte sie mit der Beseitigung evt. auslösender Ursachen und einer adäquaten symptomatischen Therapie verbunden sein. **Eine Kombination der Kortikoide mit dem Immunsuppressivum Azathioprin scheint keine Vorteile zu bringen.**

4. **Ausschließliche Behandlung mit Zytostatika:**

   Lediglich 35% der Patienten sind noch am Leben, sodaß die Anwendung dieser Therapieform allgemein nicht empfohlen wird.

5. Zytostatika + Kortikoide

   Die Kombinationsbehandlung mit Zytostatika und Kortikoiden ist die häufigste Therapieform, wird allerdings nur von 43% der Patienten überlebt. Sie ist mit schweren Nebenwirkungen verbunden (Panmyelopathie, in der Folge Anämie und Infektionen). Die Anwendung einer solchen aggressiven Therapieform sollte auf zwei Fälle beschränkt sein:

(1) Als kurzzeitiger Stoß, wenn die Symptome der IL (z.B. die hämolytische Anämie) das Leben des Patienten bedrohen und anders nicht beherrschbar sind.
(2) Wenn eine maligne Entartung der IL vorliegt.

Inwiefern nach einer Chemotherapie eine Fortsetzungsbehandlung mit Kortikoiden oder Immunsuppressiva erfolgen soll, ist nicht geklärt.

5. Strahlentherapie

Alleine oder in Verbindung mit einer Chemotherapie wird die Strahlentherapie in der Literatur selten erwähnt und zeigt keine günstigeren Ergebnisse als die Chemotherapie alleine. Sie ist nur sinnvoll um einen isoliert befallenen Lymphknoten auszuschalten oder palliativ, z.B. um ein Kompressionssyndrom zu behandeln.

7. Chirurgische Maßnahmen

Die Indikation zur operativen Entfernung eines befallenen Lymphknotens ist insbes. dann sinnvoll, wenn es sich um einen lokalisierten Befall handelt und durch die Exstirpation Aussicht auf eine vollständige Heilung besteht, wie in der Literatur bislang in drei Fällen berichtet.

8. Behandlung mit Levamisol

Diese Therapieform ist im Zusammenhang mit den immunologischen Wirkungen dieses eigentlich als Anthelmitikum eingesetzten Medikamentes zu sehen. Da es bei chronisch entzündlichen Erkrankungen die Zahl der T-Lymphozyten zu erhöhen vermag, wendet man es bei der IL in der Hoffnung an, daß die pathogenetische T-Zell-Suppression dadurch kausal behandelt werden kann. Erfahrungen mit einer größeren Zahl von Patienten liegen allerdings nicht vor.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß die statistischen Angaben sicherlich einige Mängel aufweisen mögen, denn viele der Patienten mit gravierenden Symptomen wurden eher einer Chemotherapie zugeleitet, während Patienten mit einem relativ milden Verlauf der Erkrankung eher nur symptomatisch oder auch gar nicht behandelt wurden (und außerdem sind die Fallzahlen bei einigen Therapieformen noch recht gering).

Der Patient M.F. wurde rein symptomatisch behandelt:
- Antibiotika zur Infektionsprophylaxe.
- Rachendesinfizientien und Dexpanthenol zur Behandlung der Tonsillitis und Pharyngitis.
- Digitalisierung und Nitroglyzerinpräparate aufgrund pectanginöser Herzbeschwerden.
- Antazida gegen die chronische Oberflächengastritis.
- Anabolika und Multivitaminpräparate.
- Furosemid nach dem Auftreten von Ödemen.
- Theophyllin-Präparate gegen die dyspnoischen Beschwerden.
- Thromboseprophylaxe mit Acetylsalicylsäure.
- Lokalbehandlung der juckenden Exantheme .
- Vitamin K zur Behandlung einer plasmatischen Gerinnungsstörung.
- Eisenpräparate, später Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten zur Behandlung der Anämie.
- Analgetika,Sedativa,Traquillizer und schließlich Antidepressiva.

Der Patient N.J. wurde zuerst antiallergisch (Clemastin), später mit Kortikoiden (Prednisolon 50 mg/die) und Immunsuppressiva (Azathioprin 50 mg/die) behandelt. Dazu kam folgende symptomatische Therapie:
- Antibiotika zur Behandlung einer Pneumonie und als Infektionsprophylaxe.
- Theophyllin und verschiedene Hustenmittel zur Behandlung der Atembeschwerden, unterstützt durch Inhalationen.
- Verschiedene Halstabletten gegen die Schluckbeschwerden.
- Digitalisierung.
- Antazida und Pirezipin zur Behandlung des Anastomosenulkus.
- Thromboseprophylaxe mit Cumarin.
- Furosemid gegen die Ödeme.
- Frischblut und Erythrozytenkonzentrate.
- Analgetika, Sedativa und andere Psychopharmaka.
- Im Verlauf der Erkrankung wurde eine parenterale Ernährung notwendig.
- Schließlich wurden wiederholt Pleurapunktionen durchgeführt,die jeweils eine kurzfristige Besserung der Dyspnoe brachten, sowie präfinal eine Aszitespunktion.

Durch die Behandlung konnten zwar die Beschwerden der beiden Patienten zeitweise gebessert werden, allerdings war der letale Ausgang nicht aufzuhalten.

f. Komplikationen und Prognose

Im Verlauf der IL sind drei Entwicklungen möglich:
1. Maligne Entartung.
2. Letaler Verlauf infolge nicht-neoplastischer Komplikationen.
3. Remission.

Unter den malignen Entartungen der IL steht das immunoblastische Sarkom an erster Stelle. Dieses stellt eine monomorphe Proliferation von Immunoblasten dar, die auch bei anderen Erkrankungen des Immunsystems auftreten kann. Bei den entarteten Zellen handelt es sich fast immer um Immunoblasten der B-Zell-Reihe und nur selten um solche der T-Zell-Reihe .

Die Entwicklung einer solchen malignen Entartung vollzieht sich schrittweise, wobei zuerst herdförmige Ansammlungen entarteter Zellen auftreten, die sich in der Folge ausdehnen und schließlich den ganzen Lymphknoten erfassen.

Weiterhin ist eine maligne Entartung der T-Zell-Reihe möglich, wobei in der Literatur zwei Fälle erwähnt werden, bei denen sich aus einer Lymphogranulomatosis X ein T-Zonen-Lymphom entwickelt. Dieses - ein Lymphom niedrigen Malignitätsgrades- könnte sich weiter zu einem solchen hohen Malignitätsgrades entwickeln, welches dann einem immunoblastischen Sarkom des T-Zell-Typs entsprechen würde.
Die Entwicklung eines hochmalignen Lymphoms aus einem T-Zonen-Lymphom wird in der Literatur beschrieben, allerdings wurde noch keine kontinuierliche Entwicklung ausgehend von einer IL bis zum hochmalignen Lymphom durchgehend beobachtet. Andererseits wurden durchaus schon immunoblastische Sarkome auf dem Boden einer IL gesehen, die keinerlei plasmazelluläre Züge zeigten, also vermutlich der T-Zell-Reihe angehörten.

Ferner wird in der Literatur über einen Fall eines M.Hodgkin vom gemischtzelligen Typ nach einer IL berichtet, auf die differentialdiagnostischen Probleme - insbes. darauf,daß bei der IL Immunoblasten vorkommen können, die Hodgkin- und Sternbergzellen sehr ähnlich sind- wurde bereits hingewiesen. Es bestehen also keine Hinweise darauf,daß die echte Lymphogranulomatose in einem pathogenetischen Zusammenhang mit der IL steht.

An dieser Stelle sei auf die gelegentlich im Rahmen einer IL in der Elektrophorese auftretenden monoklonalen Gammopathien hingewiesen, auch wenn sonst keine morphologischen Zeichen für eine maligne Erkrankung sprechen. Diese monoklonalen Hypergammaglobulinämien könnten ein labordiagnostisch erfaßbares Zeichen eines mit morphologischen Methoden noch nicht lokalisierbaren Zellklons sein.

Die Häufigkeit maligner Entartungen bei der IL beträgt nach Auswertung der Literatur etwa 19%. Höhere Angaben (ca. 25%) dürften allerdings begründet sein, wenn man die diagnostischen Kriterien für eine IL streng an der Definition nach Lukes und Tindle orientiert.

Als Komplikationen der IL können- abgesehen von malignen Entartungen - auftreten:

1. Infektionen

Am häufigsten sind Pneumonie und Sepsis. Als Erreger sind neben Gram-negativen Stäbchen auch Herpes-Viren und Zytomegalie-Viren, sowie Pilze und Pneumozystis carinii häufig anzutreffen. Dies weist auf die Ursache hin: eine Insuffizienz des Immunsystems infolge der Erkrankung selbst als auch als Nebenwirkung der Therapie. Diese Immuninsuffizienz findet labormäßig ihren Ausdruck in einer Lymphopenie, häufig auch Leukopenie, sowie in der Hypergammaglobulinämie, welche die Produktion inadäquater, zur Abwehr momentan vorliegender Infektionskrankheiten nicht benötigter Immunglobuline darstellt.

2. Hämorrhagische Diathese
Sie tritt infolge einer Vaskulopathie, sowie einer Thrombopenie und selten auch einer plasmatischen Gerinnungsstörung auf.

3. Neuropathien
Die Neuropathien sind überwiegend peripherer Art, die mit motorischen und sensorischen Störungen einhergehen können.

4. Leberfunktionsstörungen
Diese können bis zum Leberversagen und massiven Leberzellnekrosen reichen.

5. Nierenversagen

6. Gefäßverschlüsse und Durchblutungsstörungen
Sie rufen bisweilen sogar Fingernekrosen hervor.

7. Ulcera im Magen-Darm-Trakt
Diese Ulcera können verursacht sein durch Vaskulitiden, die zu einer Durchblutungsstörung der Schleimhaut führen, oder auch als Nebenwirkung der Steroidmedikation. Sie können zu einer Perforation oder zu Blutungen führen.

8. Anämie
Die Anämie kann aregenerativer oder hämolytischer Art sein und hat entsprechende Folgen für den Allgemeinzustand des Patienten (Hypoxie etc.).

9. Respiratorische Insuffizienz
Aufgrund von Infekten oder infolge einer Infiltration der Lunge durch die IL, seltener durch Lungenembolien kann es zu einer respiratorischen Insuffizienz kommen. Teilweise wird diese noch durch Pleuraergüsse aggraviert.

Unmittelbare Todesursache bei diesen nicht-neoplastischen Komplikationen ist am häufigsten ein dekompensierter Schock unter septischen Temperaturen und Gerinnungsstörungen oder ein Rechtsherzversagen.

Bei beiden dargestellten Patienten N.J. und M.F. war keine maligne Entartung nachweisbar. Lediglich bei N.J. hatte in den abdominellen Lymphknoten bei der Obduktion die Pleomorphie der proliferierenden Zellen zugenommen und war die Zahl der Mitosen und die Zahl der Nukleolen in den Zellkernen vermehrt. Allerdings kann dies noch nicht im Sinne einer manifesten malignen Entartung gedeutet werden.

Beim Patienten N.J. kam es zu einer Pneumonie durch Proteus mirabilis als infektiöse Komplikation. Lungeninfiltrationen durch die IL und Pleuraergüsse führten zu erheblicher Dyspnoe. Ein Befall der Tonsillen verursachte starke Schluckbeschwerden, die schließlich sogar die Nahrungsaufnahme behinderten. Eine zunehmende Knochenmarksinsuffizienz führte zu Anämie, Thrombopenie und hoher Infektanfälligkeit. Der Patient verstarb unter den Zeichen eines Herz-Kreislaufversagens.

Der Patient M.F. zeigte ebenfalls eine Tonsillitis mit entsprechenden Beschwerden. Es traten Ödeme und eine hämorrhagische Vaskulitis auf. Die vorliegende Anämie und Thrombopenie lassen ebenfalls eine Knochenmarksinsuffizienz vermuten. Der Patient wurde im Zustand progredienter Kachexie in sein Heimatkranken - haus entlassen,wo er kurz darauf unter den Zeichen eines "zentralen Komas" verschied.

Insgesamt ist die Prognose der IL ungewiß. Selten spontan oder häufiger nach Therapie kann es zu Remissionen kommen. Teilweise kommt die Krankheit unter kontinuierlicher Langzeittherapie zum Stillstand. In Fällen, bei denen nur ein einzelner Lymphknoten isoliert befallen ist, kann durch die operative Entfernung desselben eine vollständige Remission erreicht werden.

Angaben über die Überlebensdauer der Patienten sind sehr unterschiedlich. Es werden fulminante Krankheitsverläufe beschrieben, allerdings auch sehr lange. Der längste Verlauf soll immerhin 16 Jahre nach Diagnosestellung betragen haben (81).

Sichere prognostische Unterscheidungsmerkmale zwischen rasch progredienten und sehr leichten Krankheitsverläufen sind nicht beschrieben. Allerdings sollen nach Frizzera Patienten mit langer Überlebenszeit im histologischen Befund eher eine Eosinophilie zeigen und eher etwas jünger sein als andere.

Eine gewisse Bedeutung könnte auch den unterschiedlichen histologischen Definitionen der Erkrankung mit unterschiedlichem Definitionsumfang zukommen, zumal diejenigen Fälle, die die strenge Definition der IL nach Lukes und Tindle erfüllen, häufiger maligne Entartungen und einen schwereren Krankheitsverlauf zeigen als solche, die nur durch die weitergefaßten Begriffe einer AIL oder L.X erfaßt werden. Somit wären also die vollständige Alteration der Lymphknotenstruktur und die interzelluläre Ablagerung eosinophilen amorphen Materials mögliche prognostische Kriterien, deren Signifikanz allerdings erst bei einer größeren Zahl von Patienten nachgewiesen werden müßte.

3.2. Pathogenese der IL

Ursprünglich haben Frizzera,Moran und Rappaport (40) auffällige Ähnlichkeiten zwischen der angioimmunoblastischen Lymphadenopathie und einer graft-versus-host-Reaktion festgestellt. Bei Versuchstieren mit einer GVHR, wie auch bei Patienten mit AILD finden sich ähnliche klinische Symptome:

generalisierte Lymphadenopathie,
Hepatosplenomegalie,
immunhämolytische Anämie,
Hautveränderungen,
Gewichtsverlust,
Infektionsanfälligkeit.

Auch hinsichtlich der histologischen Befunde in Lymphknoten, der Milz und der Niere der Versuchstiere bestehen Ähnlichkeiten zur AILD:

Auslöschung der Lymphknotenstruktur,
diffuse Proliferation von Immunoblasten,
eosinophile interzelluläre Ablagerungen,
granulomatöse Veränderungen,
Übergang entweder in eine Atrophie oder in eine Neoplasie.

Diese Erklärungsmöglichkeit für die Pathogenese der AILD ist heute verlassen, es bestehen keine weiteren Hinweise auf eine solche mögliche GVHR.

Das heute grundlegende Modell für die Pathogenese der IL stammt von Lukes und Tindle (81):

Die IL stellt eine abnorme Hyperimmunreaktion des B-Zell-Systems dar, die zu einer Proliferation von Immunoblasten,Plasmazellvorstufen und Plasmazellen, häufig in Verbindung mit einer Hypergammaglobulinämie, führt. Nach ihrer Ansicht bestehen damit Parallelen zum M. Hodgkin, welchem ein Defekt des T-Zell-Systems zugrunde liegen soll. Als Auslöser für die IL kann eine Hypersensitivitätsreaktion - z.B. auf Medikamente - in Frage kommen. Lukes und Tindle sind auch die ersten, die auf eine mögliche maligne Entartung der IL zum IBS hinweisen.

Expertimentelle Befunde für die Pathogenese der IL existieren in der Literatur nur vereinzelt:

1. Der B-Zell-Charakter der zellulären Proliferation wird mehrfach nachgewiesen:

- Reichtum der Lymphknoten an immunglobulinbildenden Zellen, nachgewiesen durch zytoplasmatische Immunfluoreszenz und elektronenmikroskopische Untersuchungen (106,110), sowie durch die elektronenmikroskopisch auswertbare Immuno-Peroxidase-Methode (10).
- Nachweis, daß die Immunoblasten im Lymphknoten bei der AIL Komplementrezeptoren tragen, jedoch keine Rezeptoren für zytophile Antikörper, was den B-Zell-Charakter der Immunoblasten demonstriert (149) . Ferner Nachweis einer Anhäufung von IgG und IgM in den Immunoblasten durch immunzytochemische Färbung von Lymphknotenschnitten (149).
- Erhöhung der B-Zell-Zahl im peripheren Blut (nachgewiesen durch EAC-Rosetten) (9, 31, 66, 126).
- Auftreten einer Hypergammaglobulinämie in zahlreichen Fällen (vgl. 1.2.3.) .

2. Eine Störung der T-Zellen-Zahl bzw. -Funktion wird ebenfalls von mehreren Autoren beschrieben:

- Verminderung der Zahl zirkulierender T-Lymphozyten im peripheren Blut, demonstriert durch die Erythrozyten-Rosetten-Technik (hier E-Rosetten) (9, 31, 59, 88, 106, 123, 126, 155).
- Verminderung der T-Zellen im Lymphknoten (106).
- Nachweis eines Antilymphozytenfaktors (81, 123, 124).
- Besserung sowohl der immunologischen Befunde, wie auch der Krankheitserscheinungen überhaupt , durch Levamisol, einem Stimulans der T-Lymphozyten (9, 31).
- Verminderte Hautsensitivität auf vielfältige, ubiquitäre Antigene, wie z.B. PPD (purified-protein-derivate), Streptokinase und Streptodornase, Candida-Extrakt (aus Candida albicans),

DNCB (Dinitrochlorobenzen), Tuberkulin, Mumps-Antigen, Trichophyton-Antigen, Histoplasmin (9,31,39,46,88,127,155).

In einer weiteren Veröffentlichung (39) wird diese Theorie von Frizzera e.a. aufgegriffen und erweitert: Die AILD betrifft sowohl B- als auch T-Lymphozyten, wobei durch eine Insuffizienz der regulatorischen Funktionen der T-Zellen eine überschießende Proliferation der B-Zellen möglich wird. Durch diese unkontrollierte B-Zell-Reaktion kommt es zu den bekannten klinischen Erscheinungen wie Dysimmunität, Dysproteinämie und Autoimmunphänomenen.

In der Zwischenzeit wurde auch von Nathwani, Rappaport e.a. (100,101) der Übergang der AILD zu einer malignen Entartung, dem immunoblastischen Lymphom (IbL) nachgewiesen. Diese erweiterte Theorie der Pathogenese wird auch von der Arbeitsgruppe von Lukes und Tindle (82) als grundlegendes Konzept für die IL anerkannt:

Durch den Ausfall von Suppressor-T-Zellen kommt es zu einer benignen Hyperproliferation des B-Zell-Systems. Wenn die Kontrollmechanismen besonders tiefgreifend und andauernd gestört sind, besteht die Möglichkeit der Evolution der IL in ein IBS. (vgl. Darstellung 5)

Die lymphozytenentleerende Komponente wird von Lukes und Tindle als ein Hinweis auf ein Lymphotoxin gedeutet, das für die Reduktion der Suppressor-Zellen verantwortlich sein könnte.

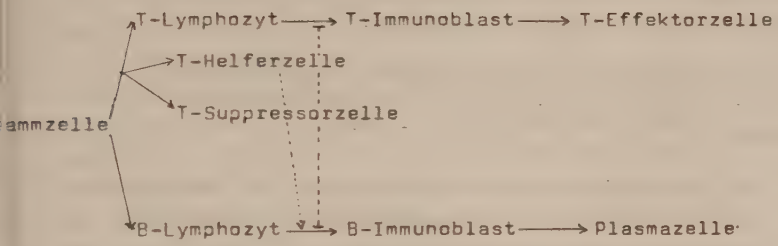
Für die Auslösung der überschießenden Immunreaktion kommen eine Reihe von Faktoren in Frage:

1. Medikamente, insbes. Antibiotika, Sulfonamide, Antiepileptika, Analgetika, Sedativa, sowie eine Reihe anderer Medikamente, ebenso wie nichtmedikamentöse Allergene.
2. Infektionskrankheiten.

arstellung 5:

reinfachtes Schema zur Pathogenese der immunoblastischen Lymphadenopathie

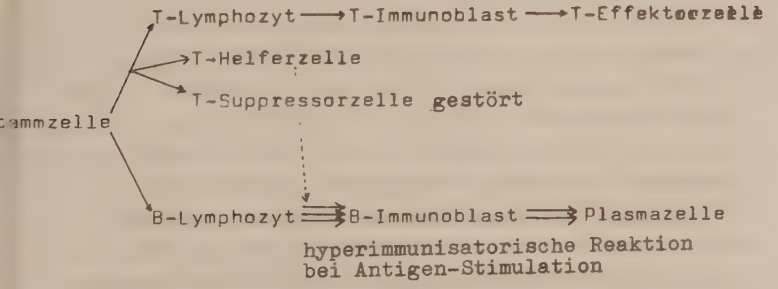
normal:



usgewogene Reaktion des Immunsystems bei Antigenstimulation
reguliert " durch Helfer- und Suppressorzellen

Immunoblastische Lymphadenopathie:

Durch Störung der regulatorischen T-Zellfunktion:
polyklonale hyperergische Reaktion des B-Zell-Systems



——→ Differenzierung und Proliferation einer Zellreihe

- - - - - - - → fördernde Wirkung der Helferzelle auf die Differenzierung und Proliferation

- - - - - - - ⊣ supprimierende Wirkung der Suppressorzelle auf Differenzierung und Proliferation

3. Neoplastische Erkrankungen.
4. Chronische Krankheiten, die mit Autoimmunmechanismen in Zusammenhang gebracht werden.

Allen diesen Faktoren ist gemeinsam,daß sie zu einer langdauernden Stimulierung des Immunsystems führen können, wobei tlw. Antikörper gegen diese Antigene unmittelbar zu beobachten sind (z.B. 127).

Im Zusammenhang mit diesen möglichen ätiologischen Faktoren der IL verdienen u.a. folgende besondere Beachtung:

1. Vom Hydantoin ist seit langem bekannt, daß es atypische Hyperplasien von Lymphknoten (sog. hydantoininduziertes Pseudolymphom), wie auch maligne Lymphome hervorrufen kann (24,89,113,121).
   Expertimentelle Studien an der Maus (67) weisen darauf hin, daß das Hydantoin bei entsprechend empfänglichen Tieren eher als Cocarcinogen denn als Carcinogen per se wirkt. Eine Erklärung dafür bietet die immunsuppressive Nebenwirkung des Hydantoins, bes. auf das T-Zell-System.

2. Auch von Hepatitis B-Viren (oder aber von Lipoproteinen,die aus entsprechenden Leberzellnekrosen stammen) nimmt man an,daß sie in der Lage seien, die T-Zellen zu reprimieren.
   Nach Wright R. und Rassam S. (c) gibt es Befunde, daß bei akuten und chronischen Lebererkrankungen eine T-Zell-Insuffizienz besteht, die zu einer übersteigerten B-Zell-Funktion führen könnte. ("Finally, there is evidence for T-cell-deficiency in patients with acute and chronic liver disease and this might result in enhanced B-cell-function.", Wright R., Rassam S., 1976). Eine solche Störung der zellulären Immunität soll bei akuter Virushepatitis, chronisch aktiver Hepatitis unbekannter Ätiologie, sogar bei primär biliärer Zirrhose und alkoholischer Leberzirrhose vorgekommen sein (nach c).
   Genaue expertimentelle Untersuchungen von Chisari F.V., Routenberg J.A., Fiala M. und Edgington T.S. (d) zeigen, daß bei Virushepatitiden die Funktion der T-Lymphozyten im peripheren Blut der Patienten beeinträchtigt wird.

Dies wird gezeigt durch eine signifikante Verminderung der Zahl von E-Rosetten bildenden Lymphozyten (T-Lymphozyten) in allen Phasen der Erkrankung, während die Gesamtzahl an Lymphozyten und die Zahl von Lymphozyten, die an der Oberfläche Immunglobuline tragen (B-Lymphozyten) sich nicht von einer gesunden Kontrollpopulation unterscheidet. Die fehlende Zahl E-Rosetten-bildender Lymphozyten ist bei den Patienten mit Virushepatitis durch eine Population an Oberflächenimmunglobulin-negativen und E-Rosetten-negativen Lymphozyten ersetzt, die zwischen 23 und 31% der Gesamtzahl der Lymphozyten im peripheren Blut ausmachen und die aufgrund der Rosettenbildung mit Neuraminidase-behandelten Schafserythrozyten als - defekte - T-Lymphozyten identifiziert werden können.
Als Ursache für dieses Funktionsdefizit der T-Lymphozyten bei Virushepatitis wurden von den Autoren zwei Mechanismen ausfindig gemacht (d) :

1. Ein außerhalb der Lymphozyten gelegener (extrinsischer) Mechanismus, der dadurch gekennzeichnet ist, daß die betroffenen Lymphozyten zwar im autologen Serum keine E-Rosetten bilden können, wohl aber in Normalseren. Umgekehrt hemmt das Serum dieser Patienten die E-Rosetten-Bildung normaler Lymphozyten in vitro. Ursächlich dafür ist ein im Serum dieser Patienten von derselben Arbeitsgruppe (e) nachgewiesener, isolierter und gereinigter Faktor (RIF = Rosette inhibitory factor). Bei diesem Faktor handelt es sich um ein Lipoprotein, das sich in normalen Seren nicht findet. Es gehört zur Gruppe der low-density- Lipoproteine und wandert in der Elektrophorese im ß-Bereich. Der RIF hemmt die E-Rosetten-bildende Funktion nach einer 4-stündigen Latenzperiode , nachdem er an eine begrenzte Zahl spezifischer Rezeptorstellen auf der Oberfläche der Lymphozytenmembran gebunden wurde. Der Bildungsort des RIF ist nicht bekannt, die Autoren vermuten allerdings, daß durch die Hepatitisviren die hepatische Synthese oder die Freisetzung des RIF aus der Leber induziert wird.

2. Ein innerhalb der Lymphozyten gelegener (intrinsischer) Mechanismus, der durch die Abwesenheit eines RIF im Serum und durch die fehlende Regeneration der

E-Rosetten-bildenden Funktion der T-Lymphozyten in vitro gekennzeichnet ist.
Die Veränderung der E-Rosetten-bildenden Funktion der T-Lymphozyten ist (nach d) in verschiedenen Phasen der Virushepatitis unterschiedlich:

In der akuten Phase (in den ersten vier Wochen) haben etwa 2o% der Patienten eine normale T-Zell-Funktion, von den 8o % mit reduzierter Funktion zeigen 2/3 einen extrinsischen Defekt, während 1/3 einen intrinsischen Defekt zeigen.

Während der Genesungsphase sind zwei Gruppen von Patienten zu unterscheiden; Patienten,die aufgrund klinischer,biochemischer und histologischer Befunde als geheilt zu betrachten sind und solche Patienten, bei denen noch pathologische biochemische oder histologische Befunde vorliegen.(Die Genesungsphase wird hier als die 12. - 16. Woche nach Beginn der Erkrankung gerechnet.)

Die Patienten mit noch vorhandenen pathologischen Befunden zeigten eine fortgesetzte extrinsische T-Zell-Störung.(10 von 10 Patienten).

Die Patienten,die aufgrund der biochemischen und histologischen Befunde als"gesund"zu betrachten waren, zeigten eine intrinsische T-Zell-Störung. (8 von 9 Patienten).

Bei den Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis war in allen Fällen (8 von 8 Patienten) die E-Rosetten-Bildung vermindert, bei fast allen (7 von 8 Patienten) war der RIF nachzuweisen.
Diese Befunde treffen sämtlich - erstaunlicherweise - sowohl auf Hepatitis A wie auch auf Hepatitis B in gleicher Weise zu. Ganz konträr dazu ist der Befund, daß bei keinen anderen Virushepatitiden (EBV-Hepatitis, Zytomegalie-Hepatitis), anderen Virusinfekten (Influenca A,Adenoviren, Mumps,Rubeola,Rubella,Herpes simplex, Varizellen, ferner auch Mycoplasmen-Pneumonie) und bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen nichtviraler Genese (u.a. Laennec'sche Zirrhose, Haemochromatose, extrahepatischer Gallenwegsobstruktion, Metastasenleber) niemals ein RIF nachgewiesen wurde.

Die Störung der T-Lymphozyten-Funktion durch Hepatitis A und B, insbesondere die Tatsache, daß auch bei Patienten in der Genesungsphase, die aufgrund der biochemischen und histologischen Befunde als gesund zu betrachten sind, sehr oft eine intrinsische Störung der E-Rosetten - Bildung verbleibt und die Tatsache, daß bei chronisch aktiver Hepatitis meist eine extrinsische Störung mit nachweisbarem RIF zu finden ist, fügt sich zwanglos in eine mögliche Theorie der Pathogenese der Lymphogranulomatosis X, bei welcher ein hyperimmunisatorisches Geschehen auf eine Vielzahl auslösender Momente hin bei einer zugrundeliegenden T-Lymphozyten-Funktionsstörung postuliert wird.

Demnach ist eine u.U. lange zurückliegende Hepatitisinfektion somit ein ätiologischer Faktor der Lymphogranulomatosis X, wobei allerdings durchaus andere Ursachen für die zugrundeliegende T-Zell-Störung möglich sein können . Dies sollte an einem größeren Patientenkollektiv mit Lymphogranulomatosis X überprüft werden.

Hier soll nochmals an den bislang einzigen Patienten der Literatur erinnert werden, bei dem eine immunoblastische Lymphadenopathie in Verbindung mit einer akuten Hepatitis B vorliegt (20). Dies könnte auf den ex- oder intrinsischen Mechanismus der T-Zell-Störung bei akuter Hepatitis zurückgeführt werden.

Beim Patienten M.F. wird in der Anamnese eine "Gelbsucht" während der Kriegsgefangenschaft erwähnt, vom Hausarzt eine chronische Fettleber angeführt und es findet sich während des stationären Aufenthaltes ein schwach positiver Nachweis von Antikörpern gegen das HBs-Antigen. Hier könnte möglicherweise der Fall einer chronischen Hepatitis mit extrinsischer T-Zell-Störung zutreffen.

Beim Patienten N.J. wird in der Anamnese eine lange zurückliegende"Gelbsucht" erwähnt. Immunologische Untersuchungen zum Hepatitisnachweis wurden nicht durchgeführt. Auf diesen Patienten könnte der Fall einer intrinsischen T-Zell-Störung zutreffen, obwohl der Patient aufgrund biochemischer und histologischer Befunde als geheilt zu betrachten wäre.

Abschließend zu diesem Exkurs über die mögliche Ätiologie der IL sei noch einmal zusammengefaßt:
Expertimentell gesichert ist, daß
-das Hydantoin eine immunsuppressive Nebenwirkung, auch auf das T-Zell-System,besitzt, weiterhin daß
-es bei Patienten mit einer Virushepatitis zu einer T-Zell-Funktionsstörung kommen kann.
Andererseits gibt es gesicherte Befunde,daß bei Patienten mit einer IL eine B-Zell-Proliferation in Verbindung mit einer T-Zell-Störung vorliegt.
Des weiteren ist bekannt,daß eine Vielzahl von -tlw. langdauernden - immunstimulierenden Einwirkungen auf den Patienten die IL auslösen kann.
Heute allgemein anerkannt , wenn auch bislang nicht völlig bewiesen , ist die Theorie, daß aufgrund der mangelnden Suppression durch die T-Zellen die unkontrollierte Proliferation der B-Zellen - evt. angeregt durch eine Stimulation des Immunsystem - möglich wird.
Bislang Theorie ist die Möglichkeit, daß eine -u.U. länger zurückliegende- Hepatitisinfektion zu einer Suppression der T-Lymphozyten,bes. der T-Helfer-Zellen, führt und diese wiederum - in Verbindung mit einer entsprechenden Immunstimulation- für die IL verantwortlich zu machen ist. Nur die wenigen anamnestischen Hinweise bei den beiden beschriebenen Patienten sowie der bislang einzige in der Literatur veröffentlichte Fall könnten als Hinweise aufgefaßt werden. Erst umfassendere Untersuchungen werden diese Theorie untermauern oder widerlegen können.

(c) Wright R., Rassam S.
The immunology of acute and chronic hepatitis
Clinics in gastroenterology,Bd.5, Nr.2, S.387-416
(2.5.1976)

(d) Chisari F.V., Routenberg J.A., Fiala M., Edgington T.S.
Extrinsic modulation of human T-lymphocyte E-rosette function associated with prolonged hepatocellular injury after viral hepatitis
The journal of clinical investigation,Bd.59,S.134-142
(Jan.1977)

(e) Chisari F.V., Edgington T.S.
Lymphocate E-rosette inhibitory factor: a regulatory serum lipoprotein
J.Exp.Med., Bd. 142, S. 1092- 1107

Die Diskussion über eine Virusätiologie der IL ist ebenfalls nicht abgeschlossen. Serologische Befunde im Rahmen der IL können sehr unterschiedlich gedeutet werden, einmal als Ausdruck einer vorbestehenden, für die IL ätiologisch bedeutsamen Infektion, andererseits als Ausdruck einer Dysimmunität, die keine Reaktion auf eine tatsächlich stattgefundene Infektion darstellt, schließlich als Ausdruck einer koexistierenden Infektion infolge einer durch die IL verursachten Immuninsuffizienz. Es existieren allerdings zwei Untersuchungen (12, 166), bei welchen in Zellen aus Lymphknoten von Patienten, die an einer IL erkrankt waren, Äquivalente von Epstein-Barr-Virus-Genomen nachgewiesen werden konnten. Da es sich beim Epstein-Barr-Virus um ein lymphotropes Virus handeln soll, besteht die Möglichkeit eines ätiologischen Zusammenhangs. Neben einer direkten kausalen Pathogenese durch das Virus besteht immerhin die Möglichkeit, daß durch die persistierende Virusinfektion ein chronischer antigener Stimulus für das Auftreten der hyperimmunisatorischen Reaktion verantwortlich ist, die dann die IL auslöst.

Neuerdings weist Lennert (Schweiz.Med.Wschr.111, 1108-1130 (1981)) auch auf eine mögliche Beziehung zu Röteln-infektionen hin, da er gelegentlich erhöhte Antikörpertiter gegen Rötelnviren (2 Fälle) registriert hat. Auch soll es mehrfach möglich gewesen sein, im Lymphknotengewebe von Patienten mit L.X Rötelnantigen nachzuweisen. Ob diese Zusammenhänge mit einer Röteln-infektion als direktes kausal-pathogenetisches Element zu deuten sind, bleibt dahingestellt. Genauso ist es möglich, daß diese Infektion den chronischen, unspezifischen Immunstimulus darstellt, der im Zusammenhang mit der vorbestehenden Alteration des Immunsystems - im Sinne eines Ausfalls der T-Suppressor-Zellen und der damit verbundenen Möglichkeit von Überreaktionen des Immunsystems - zur Auslösung des oben beschriebenen formal-pathogenetischen Mechanismus der L.X führt. Somit würde sich die Rötelninfektion als ein weiterer unspezifischer Auslöser in das vorstehend geschilderte Modell einfügen.

Für das Auftreten der IL scheint neben der chronischen Stimulation des Immunsystems noch die Fähigkeit zu einer abnormen Reaktion auf den Stimulus notwendig zu sein. Diese Fähigkeit könnte genetisch bedingt sein (52) oder im Zusammenhang mit einer Vorschädigung des Immunsystems, die zu einer T-Zell-Insuffizienz führte, stehen. Es kann also sein, daß die IL keine ätiologisch einheitliche Krankheit, sondern eher einen Pathologischen Reaktionsmodus darstellt.

Über die natürliche Evolution der immunoblastischen Lymphadenopathie besteht keine Sicherheit. Folgende Möglichkeiten bestehen:

1. Spontane oder therapeutisch induzierte Remission, die zur Heilung führt.
2. Progredienter Krankheitsverlauf, der zum Tod infolge einer nicht-neoplastischen Komplikation führt.
3. Entwicklung einer malignen Entartung, die entweder das B- oder das T-Zell-System betreffen kann.

Ist bei der malignen Entartung das B-Zell-System betroffen, so erscheint zuerst ein immunoblastisches Lymphom, mit kleinen Gruppen oder Haufen von entarteten Zellen, die im von der IL alterierten Lymphknotengewebe vorliegen. Diese Zellgruppen fließen zusammen und bilden schließlich das Vollbild des immunoblastischen Sarkoms vom B-Zell-Typ.

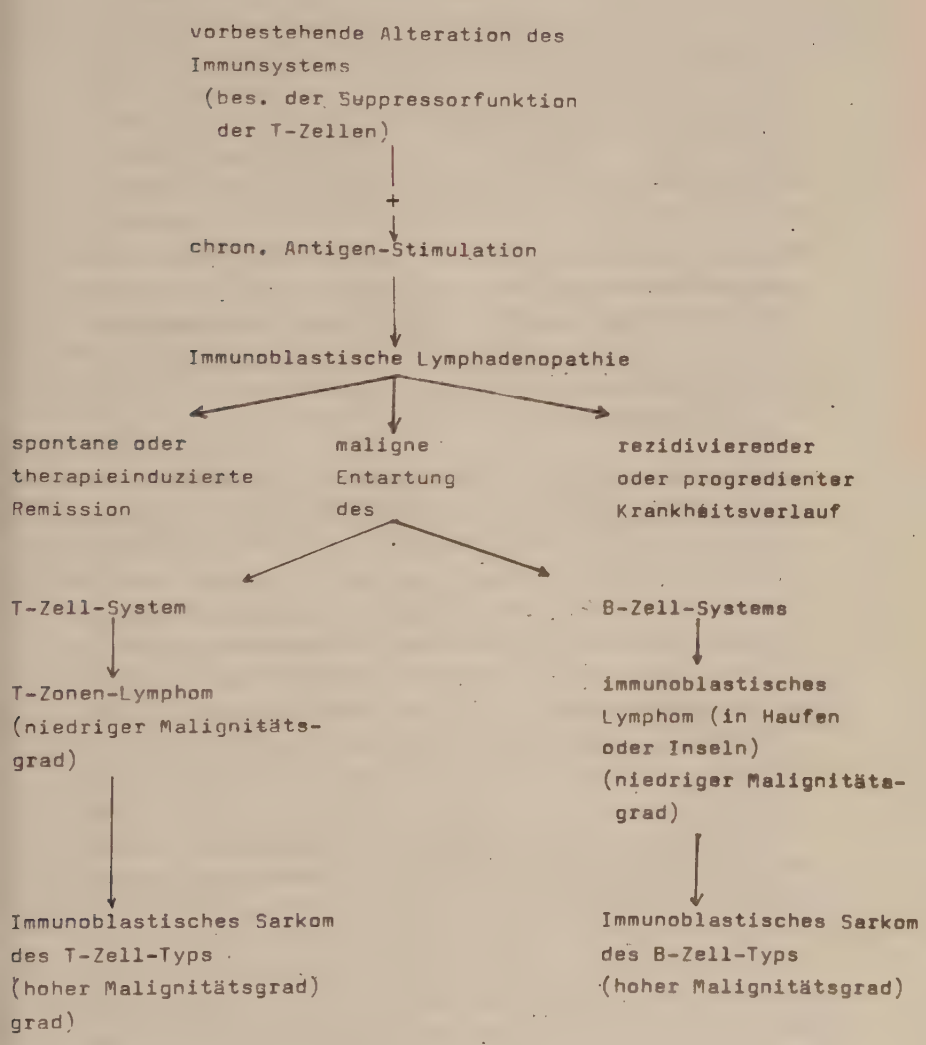
Ist das T-Zell-System betroffen, so entwickelt sich über ein Lymphom niedrigen Malignitätsgrades (T-Zonen-Lymphom) ein solches mit hohem Malignitätsgrad mit zahlreichen anaplastischen Zellen, das einem immunoblastischen Sarkom vom T-Zell-Typ entsprechen dürfte. (vgl. 1.2.6.) (vgl. Darstellung 6).

An dieser Stelle sei nochmals daran erinnert, daß Lennert (Schweiz.Med.Wschr. 111, 1108-1130 (1981)) neuerdings vier Fälle einer "Hyperimmunreaktion" beschrieben hat, die später histologisch gesichert in eine Lymphogranulomatosis X übergegangen sind.

Darstellung 6:

EVOLUTION DER IMMUNOBLASTISCHEN LYMPHADENOPATHIE

(Modell)



Die Hyperimmunreaktion ist histologisch charakterisiert durch eine noch teilweise erhaltene Lymphknotenstruktur, noch vorhandene aktive Keimzentren oder eine nur herdförmige Venolenvermehrung. Ihr klinischer Verlauf ist deutlich leichter, die Prognose erheblich günstiger als bei der Lymphogranulomatosis X. Diese Hyperimmunreaktion könnte demnach ein uncharakteristisches histologisches Vorstadium der L.X darstellen. Damit wäre die Lymphogranulomatosis X auch in ihrer Morphologie als eine Zwischenstufe in einem evt. kontinuierlichen Übergang zwischen Benignität und Malignität zu sehen.

Die IL verdient demnach aus einer Reihe von Gründen besondere Beachtung :

1. Sie steht als Erkrankung zwischen den reaktiven und den neoplastischen Lymphknotenveränderungen. Hier stellt sich das Problem der morphologischen Grenzen der Malignität.

2. Für den Pathologen besteht die Gefahr, die IL zu verkennen und dadurch einen inadäquaten Behandlungsplan (z.B. wie bei einem malignen Lymphom) zu veranlassen.

3. Die IL tritt doch etwas häufiger auf als ursprünglich angenommen. Der Kliniker kann von der ausgeprägten Symptomatik und dem evt. rasch progredienten Verlauf überrascht werden.

4. Schließlich stellt die IL eine Präkanzerose dar, die noch dazu durch eine auffallende klinische Symptomatik auf sich aufmerksam macht. Dies macht es unbedingt erforderlich, die IL in Zukunft in die Differentialdiagnose unklarer Lymphadenopathien einzubeziehen.

4. Zusammenfassung

Pathologie und Klinik der Lymphogranulomatosis X werden anhand von 498 Fällen aus der Weltliteratur besprochen. Die Diagnose wird histologisch gestellt, die Kriterien dafür sind nach Lukes und Tindle :

1. Diffuse Veränderung der Lymphknotenstruktur
2. Proliferation von Immunoblasten, Plasmazellvorstufen und Plasmazellen
3. Proliferation kleiner, sich verzweigender Gefäße mit verdicktem Endothel
4. Interzelluläre Ablagerungen amorphen, eosinophilen Materials.

Zwischen den Definitionen der Lymphogranulomatosis X nach Radaszkiewicz und Lennert, der angioimmunoblastischen Lymphadenopathie nach Frizzera, Moran und Rappaport und der immunoblastischen Lymphadenopathie nach Lukes und Tindle bestehen geringfügige Definitionsunterschiede, wobei der Definitionsbereich in der oben angegebenen Reihenfolge abnimmt.

Neben den Lymphknoten wird häufig die Milz oder/und die Leber befallen, auch ein Befall des Knochenmarks ist nicht selten. Weiter werden der Befall der Haut, der Lunge, seltener der Nieren oder der Tonsillen erwähnt. Andere Organe sind nur in Einzelfällen betroffen.

Vor der Abgrenzung der Lymphogranulomatosis X als eigenständige Krankheit wurden bereits mehrmals atypische Lymphknotenveränderungen beschrieben, deren Identität mit der Lymphogranulomatosis X sich aufgrund der ungenügend präzisen Angaben in der Literatur nicht mehr verifizieren läßt.

Differentialdiagnostisch müssen eine Reihe maligner und benigner Lymphknotenveränderungen in Betracht gezogen werden, bei denen hingegen aufgrund der Histologie und/oder der Klinik eine eindeutige Unterscheidung zu machen ist.

In der Literatur wird das Auftreten der Lymphogranulomatosis X häufig in Zusammenhang mit einer -oftmals chronischen - Stimulation des Immunsystems, z.B. durch Medikamente oder Infektionskrankheiten, aber auch Autoimmunvorgängen oder Neoplasien, erwähnt.

Klinisch zeichnet sich die Krankheit durch zumeist generalisierte Lymphknotenvergrößerungen, Hepato- und Spleno-

megalien, Fieber und eine uncharakteristische Allgemeinsymptomatik (Schwäche, Unwohlsein, Schwindel, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit oder Gewichtsabnahme) aus. Es können Exantheme und Pruritus auftreten, gelegentlich auch tumoröse Hautinfiltrationen. Schmerzerscheinungen sind eher selten, ebenso Beschwerden im HNO-Bereich, ferner Ödeme und Pleuraergüße, Dyspnoe oder eine neurologische Symptomatik.
Das Blutbild zeigt oftmals eine Anämie, Leukozytose, Lymphopenie und Eosinophilie, ferner eine Thrombopenie in unterschiedlichen Häufigkeiten. Im Knochenmark ist häufig eine Vermehrung der Plasmazellen oder Lymphozyten, nicht selten auch eine Eosinophilie zu finden. Die Veränderungen der Erythropoese und Megakaryopoese korrelieren mit den entsprechenden Veränderungen des Blutbildes. Charakteristisch scheint weiter eine polyklonale Vermehrung der Gamma-Globuline zu sein, die meist die Immunglobulinklassen IgG, IgM und IgA in unterschiedlichen Kombinationen betrifft. Ferner liegt oft eine Erhöhung der BKS vor. Es finden sich unterschiedliche Autoantikörper. Veränderungen der Enzymwerte, des Gerinnungsstatus, der Elektrolyte sowie anderer blutchemischer Werte sind uncharakteristisch, ebenso mikrobiologische, wie auch Harn- und Stuhluntersuchungen.
Bei der Röntgenuntersuchung des Thorax werden Adenopathien, Infiltrate der Lunge und Pleuraergüße beschrieben. Die Lymphographie zeigt praktisch immer Adenopathien, andere Röntgenuntersuchungen sind weniger ergiebig. Die Leber- und Milzszintigraphie kann eine Hepato- und Splenomegalie darstellen, andere szintigraphische Untersuchungen ergeben keine spezifischen Befunde.
Therapeutisch zeigt die Literaturübersicht eine besonders hohe Erfolgsrate rein-symptomatischer oder gar keiner Behandlung, was jedoch durch die Beschränkung dieser Therapiemodi auf besonders leichte Fälle begründet ist. Günstig ist die Behandlung mit Kortikoiden, eine Kombination mit Azathioprin bringt keine Vorteile. Eine kombinierte Behandlung mit Zytostatika und Kortikoiden ist mit schweren Nebenwirkungen verbunden und sollte auf den Fall einer malignen Entartung der Erkrankung oder als kurzzeitiger Stoß, wenn autoaggressive Symptome nicht anders beherrschbar sind, beschränkt bleiben. Andere Therapieformen (Strahlentherapie, operative Maßnahmen) werden im Allgemeinen nicht empfohlen. Über eine Behandlung mit Levamisol liegen

in der Literatur nur vereinzelte Angaben vor.
Als Komplikation kann eine maligne Entartung -in der Regel- zum immunoblastischen Sarkom- auftreten (in etwa 20% der Fälle). Andere Komplikationen sind Infektionen aufgrund der Insuffizienz des Immunsystems infolge der Erkrankung selbst oder als Nebenwirkung der Therapie, ferner bisweilen hämorrhagische Diathesen, Anämien, Neuropathien, Leberfunktionsstörungen, Nierenversagen, Ulzera im Magen-Darm-Trakt oder respiratorische Insuffizienz. Insgesamt ist die Prognose ungewiss, es sind jedoch auch spontane oder therapeutisch induzierte Remissionen möglich.
Die zwei beobachteten Fälle werden hinsichtlich Klinik und Pathologie dargestellt und mit der Literatur verglichen. Dabei fällt bei einem der Patienten ein eosinophiler Abszeß in einer Lymphknotenbiopsie auf. Weiterhin sind bei diesem Patienten zu späteren Zeitpunkten herdförmige Fibrosierungen der Lymphknoten zu finden, obwohl er keiner massiven zytostatischen Therapie unterzogen wurde. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß die Fibrosierungstendenz zum natürlichen Krankheitsverlauf gehört, weniger eine Folge der Therapie ist. Autoptisch wird schließlich eine Zunahme der Pleomorphie der proliferierenden Zellen in abdominellen Lymphknotenregionen gefunden, die als ein beginnendes Fortschreiten des Krankheitsprozesses in Richtung auf ein malignes Geschehen hin gedeutet werden kann, während andere Lymphknotengruppen noch das klassische histologische Bild zeigten.
Die Klinik zeigt bei beiden Patienten im wesentlichen die schon in der Literatur beschriebenen Symptome. Auffällig ist, daß bei beiden Patienten eine Vergrößerung der Tonsillen und entsprechende Beschwerden festgestellt wurden. Möglicherweise sind Erscheinungen im HNO-Bereich häufiger als in der Literatur erwähnt.
Interessant ist weiterhin, daß bei einem der Patienten neben anderen Immunglobulinklassen auch eine erhebliche Erhöhung des IgE vorlag, die im Zusammenhang mit der Eosinophilie des Blutbildes im Sinne eines allergischen Geschehens zu deuten wäre. Eine Vermehrung des IgE wird in der Literatur nur in weiteren drei Fällen erwähnt, es ist denkbar, daß dies bislang zuwenig beachtet wurde.

Danach wird die gegenwärtige Theorie über die Pathogenese der Erkrankung diskutiert. Sie führt die der Erkrankung zugrundeliegende hyperreaktive Proliferation von B- Lymphozyten, evt. auch in seltenen Fällen von T-Lymphozyten, auf den Ausfall der T-Suppressor-Zellen zurück. Eine - manchmal längerdauernde- Stimulation des Immunsystems durch eine Vielzahl möglicher Stoffe oder Einwirkungen kann nun die Proliferation und damit die Erkrankung auslösen.(Dies bedeutet, daß durch den Ausfall eines "übergeordneten Steuerungsmechanismus" eine unkontrollierte Zellproliferation stattfindet, die zu erheblichen Störungen der normalen Körperfunktion und in einer gewissen Häufigkeit auch zur malignen Entartung führt.)
Anhand der beiden beobachteten Fälle wird auf die mögliche ätiologische Rolle einer Lebererkrankung hingewiesen, die bei beiden Patienten in der Vorgeschichte zu finden ist. Chisari e.a. haben bei Untersuchungen zur Pathogenese chronischer Hepatitiden bei Lebererkrankungen, insbesondere bei Virushepatitiden, eine Beeinträchtigung der Funktion der T-Lymphozyten gefunden. Dieses Funktionsdefizit wird von ihnen auf zwei Mechanismen zurückgeführt, einen außerhalb der Lymphozyten gelegenen (extrinsischen) - in Form eines Lipoproteins- und einen innerhalb der Lymphozyten gelegenen (intrinsischen) Mechanismus, der auch noch bei klinisch und histologisch wieder gesunden Patienten nachzuweisen ist. Somit könnte hier eine durch eine frühere Lebererkrankung bedingte Funktionsstörung der T-Lymphozyten die Disposition für das Auftreten der Lymphogranulomatosis X darstellen, die dann durch eine Vielzahl immunstimulierender Reize ausgelöst werden kann.
Abschließend wird nochmals auf die Bedeutung der Lymphogranulomatosis X -einer histologisch benignen, wenngleich klinisch bereits schweren und nicht ungefährlichen Erkrankung- als Präneoplasie des immunoblastischen Sarkoms vom B-, möglicherweise auch vom T-Zell-Typ aufmerksam gemacht.

5. Literaturverzeichnis

(1) Abu-Zahra H.T., Mc Donald D.B.
Letter: angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia.
Lancet, 1 (7898) 114-5 (11.1.75)

(2) Alterescu R., Franc B., Cassan P., Levy R., Vetel J.M.
Lymphadénopathie angio-immunoblastique avec dysprotéinémie et envahissement médullaire d'emblée. Une observation d'évolution rapidement mortelle.
Nouvelle presse med., 7 (36)3260 (21.10.78)

(3) Amaki I., Nishinarita S.
(Immunoblastic lymphadenopathy)
Nippon Rinsho, 35 (10) 3724-9 (1977)

(4) Asher R., Burgher L.w., Feagler J.R.
Immunoblastic lymphadenopathy presenting as pulmonary interstitial fibrosis.
Jama, 237 (22) 2411-2 (30.5.1977)

(5) Averback P., Salama S.S., Moinuddin M.
Hashimoto's thyroiditis with immunoblastic lymphadenopathy and unusual "Macaroni cells".
Can.med.assoc.J., 117 (1) 41-3 (9.7.1977)

(6) Barlogie B., Goehde W., Johnston D.A., Smallwood L., Schumann J., Drewinko B., Freireich E.J.
Determination of ploidy and proliferative characteristics of human solid tumors by pulse cytophotometry.
Cancer res., 38 (10) 3333-9 (Okt.1978)

(7) Bartels H., Stein H., Boumann H., Hümpel J.E.
Foudroyant verlaufende lympho-plasmazelluläre Lymphadenopathie mit Hypergammaglobulinämie. Neoplasie oder hyperimmunisatorisches Geschehen?
Vortrag anläßlich des Kongresses der Deut. und Österr. Gesellschaft für Hämatologie, Bad Nauheim, 1975. Abstract in
Blut (München), 31 S. 190-1 (1975)

(8) Baumann R.P., Perrenoud J.J., Wariset D.
Un cas d'hyperplasie lymphoide pseudotumorale ou maladie de Castleman.
Schweizer med. Wschr., 108 (26) 1003-7 (1.7.1978)

(9) Bensa J., Faure J., Martin H., Sotto J., Schaerer R.
Letter: Levamisole in angio-immunoblastic lymphadenopathy.
Lancet, 1 (7968) 1081 (15.5.1976)

(10) Bernuau D., Feldmann G., Brière J., Teillet F.
Angioimmunoblastic lymphadenopathy: demonstration of the ultrastructural site of immunoblobin synthesis by immunoperoxidase method.
Biomedecine , 28 (4) 232-7 (Juli-Aug.1978)

(11) Beylot C., Beylot J., Veyret V., Bioulac P., Broustet A., Bauduceau B., Moretti G.
Maladie de Kaposi et lymphome malin. Discussion de cette association.
Ann.dermatol.venerol., 104 (12) 817-23 (Dez.1977)

(12) Bornkamm G.W., Stein H., Lennert K., Rueggeberg F., Bartels H., Zur Hausen H.
Attempts to demonstrate virus-specific sequences in human tumors. IV. EB-viral DNA in european Burkitt-lymphoma and immunoblastic lymphadenopathy with excessive plasmocytosis.
Int.J.Cancer, 17 (2) 177-81 (15.2.1976)

(13) Bruneton J.N., Le Treut A., De Mascarel H.A., Dilhudy M.H., Hoerni B.
Lymphography in angio-immunoblastic lymphadenopathy .
Brit.J.of radiology, 52 (614) 110-5 (Feb.1979)

(14) Burke J.S., Butler J.J.
Malignant lymphoma with a high content of epitheloid histiocytes (Lennert's lymphoma).
Am.J.clin.pathol., 66 (1) 1-9 (Juli 1976)

(15) Cassuto J.P., Campagni J.P., Creisson G., Gratecos N., Dujardin P.
Nécrose digitale au cours d'une lymphopathie angio-immunoblastique. Etude en immunofluorescence.
Nouv.presse med., 7 (44) 4055-6 (9.12.78).

(16) Choi Y.J., Yeh S., Reiner L., Spielvogel A.
Immunoblastic sarcoma following Waldenstroem's macroglobulinemia.
Am.J.clin.pathol., 71 (1) 121-4 (Jan.1979)

(17) Chrobák L., Nózicka Z., Radochová D.
Imunoblastická lymfadenopatie
Vnitr.lek., 22 (1) 68-72 (Jan.1976)

(18) Cibull M.L., Seligson G.R., Mouradian J.A., Fialk M.A., Pasmantier M.
Immunoblastic lymphadenopathy an adenocarcinoma of the pancreas: a case report.
Cancer, 42 (4) 1883-5 (Okt.1978)

(19) Cooperberg A.A., De Champlain M.B., Siminovitch J., Rosenberg A., Schwartz J.P.
Immunoblastic lymphadenopathy: case report and literature review.
Can.med.assoc.J., 117 (1) 53-7 (9.7.1977)

(20) Darnis F., Poupon R., Déscatha P., Blaustein M., Najman A.
Lymphadénopathie angio-immunoblastique et virus de l' hépatite B .
Ann.med.interne (Paris), 129 (4) 293-5 (Apr.1978)

(21) Del Favero H., Grebe G., Lira P., Duarte I.
Linfadenopatia immunoblastica experienca sobre tres casos.
Sangre (Barcelona), 24 (1) 51-8 (1979)

(22) Delsol G., Familiades J., Voigt J.J., Gorguet B., Pris J., Laurent G., Fabre J.
Les adénopathies dysimmunitaires et pseudo-lymphomateuses I: Lymphadénopathies immunoblastiques et plasmocytaires.
Ann.anat.pathol. (Paris), 22 (1) 41-60 (1977)

(23) Delsol G., Familiades J., Voigt J.J., Gorguet B., Pris J., Laurent G., Fabre J.
Les adénopathies dysimmunitaires et pseudo-lymphomateuses II: Lymphadénopathies riches en cellules épithélioides.
Ann.anat.pathol. (Paris), 22 (1) 61-74 (1977)

(24) Diebold J., James J.M., Dao D., Reynes M., Mignot L., Tricot C., Audouin J., Bilski-Pasquier G. Hyperplasie lymphoide immunoblastique pseudo-tumorale par hypersensibilité médicamenteuse. Arch.anat.cytol.path., 24 (3) 189-94 (1976)

(25) Donhuijsen M., Donhuijsen-Ant R., Leder L.D. Evolution of angio-immunoblastic lymphadenopathy. N.Engl.J.Med., 297 (15) 840-1 (13.10.1977)

(26) Donhuijsen K., Leder L.D. Zur Natur,Prognose und Nomenklatur der angioimmuno-blastischen Lymphadenopathie (Lymphogranulomatosis X bzw. T-Zonen-Lymphom). Deut.med.Wschr., 104 (24) 887-8 (15.6.1979)

(27) Dorfman R.F., Warnke R. Lymphadenopathy simulating the malignant lymphomas. Human pathology, 5 (5) 519-50 (1974)

(28) Downey H., Stasney J. The pathology of the lymph nodes in infectious mononucleosis. Folia haematologica, 54 S.417-438 (1936)

(29) Dübas J.M., Widgren S., Zwahlen A. Lymphadénopathies angio-immunoblastiques. Observations de 8 cas et revue de la littérature. Schweizer med.Wschr., 108 (34) 1295-1302 (26.8.1978)

(30) Dujardin P., Audoly P., Cassuto J.P., Kermarec J. Les lymphadénopathies angio-immunoblastiques avec dysprotéinémie. A propos de 5 observations. Sem.Hop.Paris, 53 (24) 1425-9 (23.6.1977)

(31) Ellegaard J., Boesen A.M. Restoration of defective cellular immunity by levamisole in a patient with immunoblastic lymph-adenopathy. Scand.J.Haematol., 17 (1) 36-43 (Juli 1976)

(32) Fisher R.I., Jaffe E.S., Braylan R.C., Andersen J.C., Tan H.K. Immunoblastic lymphadenopathy. Evolution into a malignant lymphoma with plasmocytoid features. Am.J.Med., 61 (4) 553-9 (Okt.1976)

(33) Flandrin G.
Adénopathies angio-immunoblastiques avec anémie auto-immune et hyperimmunoglobulinémie polyclonale.
Nouv.presse med., 5 (24) 1521-4 (12.6.1976)

(34) Flandrin G.
Angioimmunoblastic lymphadenopathy: clinical, biologic and follow-up study of 14 cases.
Recent results cancer res., 64 S.247-62 (1978)

(35) Flandrin G., Daniel M.T., Yafi El G., Chelloul N.
Sarcomatoses ganglionnaires diffuses à différenciation plasmocytaires avec anémie hémolytique auto-immune I.
Actual.haematol., 6 S.42-48 (1972)

(36) Forster G., Moeschlin S.
Extramedulläres,leukämisches Plasmozytom mit Dysproteinämie und erworbener hämolytischer Anämie.
Schweizer med. Wschr., 84(39)1106-10(1954)

(37) Forteza Vila J., Rodriguez Fernandez J.M., Villamayor Alvarez M., Guitian Barreiro D.
Linfadenopatia angioimmunoblastica y sarcoma immunoblastico. Descripcion de un caso con estudio ultrastructural.
Sangre (Barcelona), 24 (1) 59-72 (1979)

(38) Frizzera G., Long J.C., Berard C.W.
Evolution of angioimmunoblastic lymphadenopathy.
N.Engl.J.Med., 297 (1) 59-60 (7.7.1977)

(39) Frizzera G., Moran E.M., Rappaport H.
Angio-immunoblastic lymphadenopathy. Diagnosis and clinical course.
Am.J.Med., 59 (6) 803-18 (Dez.1975)

(40) Frizzera G., Moran E.M., Rappaport H.
Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia.
Lancet, 1 (866) 1070-3 (1.6.1974)

(41) Fujii H., Shiomura T., Yamanouchi K., Matsumoto N., Miwa S.
(Lymphadenopathy (with hyperglobulinemia): immunoblastic lymphadenopathy)
Nippon Rinsho, 35 Suppl. 2, 3192-3 u.3560-1 (1977)

(42) Gall E.A., Stout H.a.
The histological lesion in lymph nodes in infectious mononucleosis.
Am.J.Path. (Boston), 16 S.433-48 (1940)

(43) Gil J.L., Giralt M., Rubio-Félix D., Plaza L., Giraldo M.P., Torres M., Raichs A.
Polimorfismo clinico-evolutivo de la linfadenopatia angioimmunoblastica
Sangre (Barcelona), 22 (5 B) 922-8 (1977)

(44) Gill S.P., Thrall J.H., Beauchamp M.L., Votaw M.L.
Gallium-67 citrate concentration in angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia.
J.Nucl.Med., 18 (3) 312-3 (März 1977)

(45) Goldstein J., Leslie H.
Immunoblastic lymphadenopathy with pulmonary lesions and positive sputum cytology.
Acta cytol.(Baltimore), 22 (3) 165-7 (Mai/Juni 1978)

(46) Goudsmit R., Van Heerde P., Joebsis A.C., Borne A.E., Somers R.
Immunoblastic lymphadenopathy. A presentation of 5 cases.
Neth.J.Med., 19 (4-5) 171-84 (1976)

(47) Graham R.C. jr.
Letter: Pathogenesis of vascular proliferation in angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia.
Lancet, 2 (7881) 666 (14.9.1974)

(48) Grosch E.A., Färber A.
Lymphogranulomatosis X
Therapiewoche, 26 (13)2057-65 (1976)

(49) Haferkamp O., Sachenmayr W., Kleeberg U.R., Wildfeuer A., Borowski K., Meister H., Konietzko N., Engels J., Schrewe K.H.
Schnell verlaufende Auszehrungskrankheit mit generalisierter Lymphadenopathie,Hautbeteiligung und interstitieller Lungeninfiltration.
Deut.med. Wschr., 100(8) 335-42 (21.2.1975)

(50) Hartsock R.J.
Postvaccinal lymphadenitis: hyperplasia of lymphoid tissue that simulates malignant lymphomas.
Cancer (Philadelphia), 21(4) 632-49 (Apr.1968)

(51) Hartsock R.J., Halling L.W., King F.M.
Luetic lymphadenitis
Am.J.Clin.Path., 53 S.304-14 (März 1970)

(52) Hesselmann J., Kuelker R.
Angioimmunoblastische Lymphadenopathie (Lymphogranulomatosis X). Reaktion oder Malignom des lymphatischen Systems.
Med.Welt , 28 (46) 1884-91 (18.11.1977)

(53) Horne C.H., Fraser R.A., Petris J.C.
Letter: Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia.
Lancet, 2 (875) 291 (8.3.1974)

(54) Hossfeld D.K., Höffgen K., Schmidt C.G.
Chromosome abnormalities in angioimmunoblastic lymphadenopathy .
Lancet, 1 S. 198 (24.1.1976)

(55) Howarth C.B., Bird C.C.
Immunoblastic sarcoma arising in a child with immunoblastic lymphadenopathy.
Lancet, 2 (7988) 747-8 (2.10.1976)

(56) Hug J., Gudat F., Speck B., Weber W., Wey W.
Die angioimmunoblastische Lymphadenopathie
HNO , 27 (1) 25-8 (Jan.1979)

(57) Ibarra R., Pinero D.J., Barsanti A.C.
(Linfadenopatia immunoblastica)
Medicina (Buenos Aires), 37 (2) 153-9 (März/April 1977)

(58) Ironside P., Cornell F.N.
Immunoblastic lymphadenopathy. A clinico-pathopathological study of 16 cases.
Pathology, 11 (1) 27-37 (Jan.1979)

(59) Iseman M.D., Schwarz M.I., Stanford R.E.
Interstitial pneumonia in angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. A case reprt with special histopathologic studies.
Ann.intern.med., 85 (6) 752-5 (Dez.1976)

(60) Israel E.J.
Clinical conferences at the John Hopkins Hospital: Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia.
John Hopkins Med.J., 144 (3) 101-6 (März 1979)

(61) Jacobson R.J., Schmaman A., Morley J.E., Golding B., Rippey J.J.
Angio-immunoblastic lymphadenopathy. A report of 3 cases.
South African Med. J., 50 (18) 707-10 (24.4.1976)

(62) Jackson J.R.
The histopathology of lymphomas and pseudolymphomas .
University Park Press, Baltimore 1979

(63) Joshi K., Shrinivasa R., Shankar S.K.
Immunoblastic lymphadenopathy- report of a case.
Postgrad.med.J., 54 (636) 672-5 (Okt. 1978)

(64) Kalus M.J.
Immunoblastic lymphadenopathy. A report of 2 cases.
Arch.pathol.lab.med., 100 (9) 465-8 (Sept.1976)

(65) Kessler E.,
Angioimmunoblastic lymphadenopathy- acase report.
Cancer, 38 S.1587-90 (Okt.1976)

(66) Kreisler J.M., Moreno E., Moneo I., Bootello A., Bouza E., De Letoma J.M., Anaya A.
Immunological findings in immunoblastic lymphadenopathy.A detailed case study.
Clin.exp.immunol., 27 (3) 497-501 (März 1977)

(67) Krueger G.R., Bedoya V.A.
Hydantoin induces lymphadenopathies and lymphomas: Experimental studies in mice.
Recent results in cancer res., 64 S.265-70 (1978)

(68) Kurtz D.M.
Immunoblastic sarcoma
Am.J.clin.pathol., 67 (3) 227-9 (März 1977)

(69) Lapes M.J., Viracqua R.J., Automiades K.
Immunoblastic lymphadenopathy associated with phenytoin (diphenylhydantoin).
Lancet, 1 S.198 (24.1.1976)

(70) Lennert K.
Cytologie und Lymphadenitis
in Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie Bd.1 Teil 3 Bandteil A
Springerverlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1961

(71) Lennert K.
Malignant lymphomas
in Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie Bd.1 Teil 3 Bandteil B
Springerverlag Berlin, Heidelberg, New York 1978

(72) Lennert K.
Zur Natur,Prognose und Nomenklatur der angioimmunoblastischen Lymphadenopathie (Lymphogranulomatosis X, T-Zonen-Lymphom)
Deut.med. Wschr., 104 (35) 1246-7 (31.8.1979)

(73) Lennert K.
Lymphknoten
in Eder M., Gedigk P.
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie
Springerverlag Berlin, Heidelberg, New York 1977

(74) Lennert K., Mestdagh J.
Lymphogranulomatosen mit konstant hohem Epitheloidzellgehalt.
Virchows Archiv A (pathol.Anat.), 344 S.1-20 (1968)

(75) Lessana-Leibowitch M., Mignot L., Bloch C., Hewitt J.
Manifestations cutanées des lymphadénopathies angioimmunoblastiques.
Ann.dermatol.vernerol., 104 (10) 603-10 (Okt.1977)

(76) Libshitz H.I., Clouser M., Zornoza J., Osborne B.M.
Radiographic findings of immunoblastic lymphadenopathy and related immunoblastic proliferations.
Am.J.roent., 129 (5) 875-8 (Nov. 1977)

(77) Lichtenstein A., Levine A.M., Lukes R.J., Cramer A.D., Taylor C.R., Lincoln T.L., Feinstein D.I.
Immunoblastic sarcoma: a clinical description.
Cancer, 43 (1) 343-52 (Jan. 1979)

(78) Lifshitz A., Butron L., Ariza A.
Linfadenopathia immunoblastica y toxocariasis. Presentacion de un caso.
Prensa med.mex., 41 (9-10) 323-7 (Sept./Okt. 1976)

(79) Lukes R.J., Collins R.D.
Immunologic characterization of human malignant lymphomas.
Cancer, 34 S.1488-1503 (Okt.1974)

(80) Lukes R.J., Collins R.D.
New appreaches to the classification of the lymphomata.
Brit. J.of cancer, 31 suppl.II (1) 1-28 (1975)

(81) Lukes R.J., Tindle B.H.
Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease.
N.Engl.J.Med., 292 (1) 1-8 (2.1.1975)

(82) Lukes R.J., Tindle B.H.
Immunoblastic lymphadenopathy: a prelymphomatous state of immunoblastic sarcoma.
Recent results cancer res., 64 S.241-46 (1978)

(83) MacDougall B.K., Weinermann B.H.
Immunoblastic lymphadenopathy.Patient with prolonged fever of unknown origin.
Jama, 241 (9) 921-2 (2.März 1979)

(84) Madri J.A., Fromowitz F.
Amyloid deposition in immunoblastic lymphadenopathy.
Hum.pathol., 9 (2) 157-62 (März 1978)

(85) Mathé G., Amiel J.L., Gerard-Marchant R.
Les adénopathies angio-immunoblastiques.
La nouvelle presse medicale, 5 (24) 1515-19 (12.6.1976)

(86) Mathé G., Amiel J.L., Machover D., Gerard-Marchant R., Caillou B.
La lymphadénie angio-immunoblatique.
Ann.med.interne, 127 (11) 849-56 (Nov.1976)

(87) Matsumoto M., Ishihara T., Jujii H., Shiomura T., Yamauchi K.
Ultrastuctural study of immunoblastic lymphadenopathy.
Tohoku J.Exp.Med., 122 (2) 129-41 (Juni 1977)

(88) Matz L.R., Papadimitriou J.M.
Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia
Cancer (Philadelphia), 40 S.2152-60 (Nov.1977)

(89) Matzner Y., Polliack A.
Lymphoproliferative disorders in four patients receiving chronic diphenylhydantoin therapy: etiologic correlation or chance association?
Isr.J.med.sci., 14 (8) 865-9 (Aug. 1978)

(90) Menge C., Mascarel A.
Lymphadenopathie angioimmunoblastique.
Arch. anat.cytol.path., 25 (3) 187-99 (1977)

(91) Mertelli M.F., Rambotti P., Velardi A., Aversa F.
Angio-immunoblastic lymphadenopathy. Report of a case with pleural effusion.
Folia haematol.(Leipz.), 105 (3) 306-11 (1978)

(92) Meyer A.
Adenopathies angio-immunoblastiques
La nouvelle presse medicale, 6 (2) 121 (15.1.1977)

(93) Miyoshi I., Fujiwara S., Nakayam T., Kishimoto H., Nakamura K.
(An autopsy case of immunoblastic lymphadenopathy diagnosed respectively)
Rinsho Ketsueki, 18 (9) 1150-3 (30.9.1977)

(94) Monteneiro M., Stachowiak J., Gorin N.C., Najman A., Duhamel G.
Lymphadénopathie angioimmunoblastique avec atteinte de la moelle osseuse. 2 observations.
Nouvelle presse med., 7 (37) 3363-4 (28.10.1978)

(95) Moore S.B., Harrison E.G. jr., Weiland L.H.
Angioimmunoblastic lymphadenopathy
Mayo Clin.Proc., 51 S.273-80 (Mai 1976)

(96) Myers J., Cole R., Pastuszak T.
Angioimmunoblastic lymphadenopathy: pleural-pulmonary disease .
Cancer (Philadelphia), 40 (1) 266-71 (Jan.1978)

(97) Nahum D., Gorin N.
Cryoglobulinémie mixte au cours d'une lymphadeno-pathie angio-immunoblastique.
La nouvelle presse med., 6 (30) 2694 (17.12.1977)

(98) Nakamoto Y., Uno D., Arai S., Takada M., Kurada K.,
(Two cases of angio-immunoblastic lymphadenopathy)
Nippon Naika Gakkai Zasshi, 66 (7) 830-6 (10.7.1977)

(99) Narasimhan P., Ahn B.H., Levy R.N., Glasberg S.S.
Immunoblastic lymphadenopathy. High serum toxoplasma titer.
New York State J.of med., 79 (2) 241-4 (Feb.1979)

(100) Nathwani B.N., Rappaport H., Moran E.M., Pangalis G.A., Kim H.
Evolution of immunoblastic lymphoma in angioimmunoblastic lymphadenopathy.
Recent results cancer res., 64 S.235-40 (1978)

(101) Nathwani B.N., Rappaport H., Moran E., Pangalis G.A., Kim H.
Malignant lymphoma arising in angio-immunoblastic lymphadenopathy.
Cancer (Philadelphia), 41 (2) 578-606 (Feb.1978)

(102) Negri Gualdi C.
La linfoadenopatia angioimmunoblastica con disprotidemia. Contributo clinico.
Minerva med., 69 (43) 2943-9 (19.9.1978)

(103) Newcom S.R., Kadin M.E.
Prednisone in treatment of allergen-associated angio-immunoblastic lymphadenopathy.
Lancet, 1 (8114) 462-4 (3.3.1979)

(104) Nomanbhoy Y.T., Prager P.R.
Letter: Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia.
Lancet, 2 (877) 409 (17.8.1974)

(105) O'Brien P., Brasfield R.
Kaposi's sarcoma
Cancer (Philadelphia), 19 (11) 1497-1502 (Nov. 1966)

(106) Paulutke M., Khilanani P., Weise R.
Immunologic and electronmicroscopic characteristics of a case of immunoblastic lymphadenopathy.
Am.J.clin.pathol., 65 (6) 929-41 (Juni 1976)

107) Pope R.M., Cederbaum A.I., Lewis W., Mannik M.
Immunoblastic lymphadenopathy presenting as respiratory insufficiency.
Am.J.Med.Sci., 274 (2) 213-9 (Sept.-Okt.1977)

108) Preud'homme J.L.
Sarcomatoses ganglionnaires diffuses à différenciation plasmocytaires avec anémie hémolytique auto-immune II.
Actual.Haematol., 6 S.42-48 (1972)

109) Pruzanski W., Sutton D.M.C., Pantalony D.
Angioimmunoblastic lymphadenopathy. A immunochemical study .
Clinical immunology and immunopathology, 6 S.62-76 (1976)

110) Radaszkiewicz T., Denk H.
Immunohistologic detection of immunoglobulins in malignant lymphomas and its value in histopathologic diagnosis.
Virchows Archiv A (path.anat.), 381 (2) 141-58 (9.2.1979)

111) Radaszkiewicz T., Lennert K.
Lymphogranulomatosis X. Klinisches Bild, Therapie und Prognose.
Deut.med.Wschr., 100 (21) 1157-63 (23.5.1975)

112) Rahamim S., Pick A.I., Kessler E.
(Angio-immunoblastic lymphadenopathy)
Harefuah, 92 (7) 307-9 (1.4.1977)

113) Rausing A.
Hydantoin induced lymphadenopathies and lymphomas.
Recent results cancer res., 64 S.263-4 (1978)

114) Renoux M., Brousse N., Bernard J.F., Dhermy D., Boivin P.
Lymphadénopathie angio-immunoblastique associée à un prurigo strophulus.
Nouv.press.med., 7 (30) 2637-8 (16.9.1978)

115) Reynaud R., Emberger J.M., Ciurana A.J., Blanc F., Bertrand L.
La lymphadénopathie angioimmunoblastique.
Schweizer med.Wschr., 108 (9) 325-31 (4.3.1978)

(116) Rochant H., Reyes F.
Aspects evolutifs de la lymphadenopathie angio-immunoblastique.
Ann.med.interne (Paris), 127 (11) 857-61 (Nov.1976)

(117) Rodriguez Fernandez J.M., Fernandez Pascual J.
Linfadenopatia immunoblastica
Sangre (Barcelona), 21 (1) 187-98(1976)

(118) Rouanet J.P., Dupperay B., Friquet M., Taboury J., Gorin C.
La lymphadenopathie angio-immunoblastique
Ann.med.interne (Paris), 127 S.849-56 (1976)

(119) Rudders R.A., Delellis R.
Immunoblastic lymphadenopathy. A mixed proliferation of T- and B-lymphocytes.
Am.J.clin.pathol., 68 (4) 518-21 (Okt.1977)

(120) Sadovsky R., Zazakos C.
Angioimmunoblastic lymphadenopathy: common symptoms, uncommon diagnosis
Postgrad.medicine, 62 (1) 213-6 (1.7.1977)

(121) Salzstein S.L., Ackermann L.V.
Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas.
Cancer (Philadelphia), 12 (1) 164-82 (Jan.-Feb. 1959)

(122) Scheibel M., Henriques U.V.
Immunoblastik lymfadenopati
Ugeskr.Laeger, 139 (20) 1178-80 (16.5.1977)

(123) Schoengen A., Feyen H., Haferkamp O., Heimpel H., Kubanek B.
Immunoblastische Lymphadenopathie - maligne Neoplasie oder hyperimmunisatorische Reaktion.
Klin. Wschr., 55 (6) 265-73 (15.3.1977)

(124) Schoengen A., Dietrich M., Kubanek B., Haferkamp O., Heimpel H.
Immunoblastische Lymphadenopathie mit pseudoleukämischem Blutbild.
Blut (München), 32 (1) 29-36 (Jan.1976)

125) Schmidt C.G.
Angioimmunoblastische Lymphadenopathie
Dtsch.med.Wschr., 103 (39) 1504 (29.9.1978)

126) Schmidt P., Peter H.H., Kalden J.R., Avenarius H.J., Bodenstein H.
Effektorfunktion akuter Leukämiezellen in "spontanen (SCMC) und antikörperabhängigen zellulären (ADCC) Zytotoxizitätstesten ".
Klin. Wschr., 56 (19) 953-62 (1.10.1978)

127) Schultz D.R., Yunis A.A.
Immunoblastic lymphadenopathy with mixed cryoglobulinemia. A detailed case study.
N.Engl.J.Med., 292 (1) 8-12 (2.1.1975)

128) Schultz H., Hou-Jensen K.
Immunoblast-lymphadenopathi
Ugeskr. Laeger, 138 (1) 20-24 (Jan.1976)

129) Scully R.E., Galdabini J.J., McNeely B.U.
Case records of the Massachusetts General Hospital
Case 30-77 (malignant lymphoma with high content of epitheloid histiocytes)
N.Engl.J.Med., 297 (4) 206-11 (28.6.1977)

130) Schully R.E., Galdabini J.J., McNeely B.U.
Case records of the Massachusetts General Hospital
Case 10-78 (Immunoblastic lymphadenopathy)
N.Engl.J.Med., 298 (11) 613-20 (16.3.1978)

131) Sebahoun G., Gratecos N., Foa J.
Lymphopathie angioimmunoblastique avec dysprotéinémie.
Nouv.presse med., 5 (4) 197-99 (24.1.1976)

132) Serban A., Florescu P., Ivanciuc I., Boeriu I.
Immunoblastic lymphadenopathy with centrofollicular PAS-positive inclusions.
Morphol.embryol. (Bukarest), 23 (1) 49-51 (Jan.-März 1977)

133) Sercl M., Chrobák V., Radochová D., Nózicka Z.
RTG-obraz na plicich u imunoblasticke lymfadenopatie.
Cesk.radiol., 31 (2) 133-5 (März 1977)

(134) Serres J.J., Butori P.J., Coussement A., Cassuto C.F.
Aspects lymphographiques de la lymphadénopathie angio-immunoblastique.
J.Radiol.Electrol.Med.Nucl., 58 (10) 641-5 (Okt.1977)

(135) Spector J.I., Miller S.
Immunoblastic lymphadenopathy. A report of two cases.
Jama, 238 (12) 1263-5 (19.91977)

(136) Staindl O., Heiser A.
Manifestation der Lymphogranulomatosis X im Hals-Nasen-Ohren-Bereich.
HNO, 26 (9) 307-11 (Sept. 1978)

(137) Stansfeld A.
The histological diagnosis of toxoplasmic lymphadenitis.
J.clin.path., 14 S.565-73 (1961)

(138) Stiller D., Katenkamp D.
Die immunoblastische Lymphadenopathie.Histologie, Zytologie und Elektronenmikroslopie.
Zentralbl.Allg.Pathol., 122 (4) 299-311 (1978)

(139) Stiller D., Katenkamp D., Abendroth K.
Die angioimmunoblastische Lymphadenopathie- ein morphologisch-klinisch definiertes Syndrom.
Deut.Gesundheitswesen, 32(24)1124-8 (1977)

(140) Talor Z.T., Alroy G.G., Rubin A.E., Gelli G.
(Immunoblastic lymphadenopathy with vasculitis)
Harefuah , 92 (11) 497-9 (1.6.1977)

(141) Tangün Y., Saracbasi Z., Peczelen Y., Inceman S.
Letter: Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia.
Lancet, 1 (870) 1345-6 (29.6.1974)

(142) Theodorou-Touchais A.M., Souteyrand P., Muratore R.
Syndrome de Schwartz-Barter chez un malade ayant une lymphopathie angio-immunoblastique,
Nouv.presse med., 7 (38) 3458 (4.11.1978)

(143) Thomas M., Maudard J.C., Tanguy A., Lemenager J.F.
Lymphoadenopathie angio-immunoblastique avec dysproteinemie.
Nouv.presse med., 5 (3) 864-5 (27.3.1976)

144) Thomas M., Maguard J.C., Tanguy A., Poncey C., Bénard Y., Leménager J.
Manifestations respiratoires de la lymphadenopathie angio-immunoblastique. A propos de 4 cas.
Revue français de maladies respiratoires, 4 (7-8) 577-88 (1976)

145) Toth J., Garam T.
Immunoblastique lymphadenopathy proceeding to sarcoma.
Lancet, 1 (8002) 102 (8.1.1977)

146) Tsung S.H.
Immunoblastic lymphadenopathy
J.Indiana State Med.Assoc., 71 (11) 1068-9 (Nov.1978)

147) Turkel S.B., Overturf G.D.
Vaccinia necrosum complicating immunoblastic sarcoma.
Cancer (Philadelphia), 40 (1) 226-33 (Juli 1977)

148) Turner D.R., Wright D.J.M.
Lymphadenopathy in early syphillis.
J.Pathol.(Edinburg), 110 S.305-8 (1973)

149) Valdes A.J., Blair O.M.
Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia- immunhistologic and ultrastructural studies.
Am.J.clin.path., 66 S.551-9 (Sept.1976)

150) Van Voorst Vader P.C., Folkers E., Van Rhenen D.J.
Craquelé-like eruption in angio-immunoblastic lymphadenopathy.
Arch.of dermatology(Chicago), 115 (3) 370 (März 1979)

151) Vesin P., Periac P., Kalifat R., Intrator L., Tulliez M., Cattan D.
Lymphadénopathie et anomalies protidiques après traitement par la phénylhydantoine.
Nouv.presse med., 5 (17)1125-7 (24.4.1977)

152) Vohra R.M., Patel A.R., Khandeparker R.V., Rao K.P., Shah P.C.
Immunoblastic lymphadenopathy with upper respiratory obstruction.
Ann.intern.med., 86 (6) 830-1 (Juni 1977)

(153) Volk S.I.R., Montellano [illegible], Wright [illegible]
Chromosomes in angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia.
New Engl.J.Med., 292 S.975 (1.5.1975)

(154) Watanabe H.
Association of immunoblastic lymphadenopathy and Hashimoto's thyroiditis.
Ann.intern.med., 87 (1) 62-4 (Juli 1977)

(155) Wechsler H.L., Stavrides A.
Immunoblastic lymphadenopathy with purpura and cryoglobulinemia.
Arch.dermatol., 113 (5) 636-41 (Mai 1977)

(156) Weisenburger D., Armitage J., Dick F.
Immunoblastic lymphadenopathy with pulmonary infiltrates, hypocomplementemia and vasculitis. A hyperimmune syndrome.
Am.J.Med., 63 (6) 849-54 (Dez.1977)

(157) Weisenburger D.D.
Immunoblastic lymphadenopathy associated with methyldopa therapy: a case report.
Cancer (Philadelphia), 42 (5) 2322-7 (Nov.1978)

(158) Weiss R.B., Shah S.
When lymphoma is not lymphoma: diagnosing immunoblastic lymphadenopathy.
Postgrad.med., 63 (5) 101-9 (Mai 1978)

(159) Wessel H., Gerlach H.
Angioimmunoblastische Lymphadenopathie mit Beteiligung des Zentralnervensystems.
Zentralblatt Allg.Path., 122 (3) 220-5 (1978)

(160) Westerhausen M., Oehlert W.
Chronisches pluripotentielles immunproliferatives Syndrom.
Deut.med.Wschr., 97(38) 1407-13 (22.9.1972)

(161) Wilton J.M.
Levamisole in chronic inflammatory diseases.
J.rheumatol., 5 (4) 101-13 (1978)

(162) Wood W.C., Herkins M.M.
Nephropathy in angioimmunoblastic lymphadenopathy.
Am.J.clin.pathol., 71 (1) 58-63 (Jan.1979)

(163) Yanagisawa S., Emura I., Ohnishi Y.
(An autopsy case of immunoblastic lymphadenopathy)
Rinsho Ketsueki, 19 (2) 147-52 (Feb.1978)

(164) Yataganas X., Papadimitriou C., Pangalis G., Loukopoulos D., Fessas Ph, Papacharalampous N.
Angio-immunoblastic lymphadenopathy terminating as Hodgkin's disease.
Cancer (Philadelphia), 39 (5) 2183-9 (Mai 1977)

(165) Yatsukura T., Yoshimine T., Higa S., Yamamura Y.
(lymphadenopathy (with hyperglobulinemia): immunoblastic lymphadenopathy)
Nippon Rinsho, 35 suppl.2, 3192-3, 3560-1 (Herbst 1977)

(166) Zur Hausen H.
Biochemical approaches to detection of Epstein-Barr-virus in human tumors.
Cancer research, 36 (2 part 2) 678-80 (Feb.1976)

(167) Zylak C.J., Banerjee R., Galbraight P.A., Mc Carthy D.S.
Lung involvement in angioimmunoblastic lymphadenopathy.
Radiology, 121 S.513-9 (Dez.1976)

6. Tabellenanhang

Tab. 1 Pathologie der IL
Tab. 2 Vorgeschichte
Tab. 3 Auftreten der IL in verschiedenen Ländern
Tab. 4 Alter und Geschlecht der Patienten mit IL
Tab. 5 Körperliche Symptomatik der IL
Tab. 6 Blutbild und Knochenmark
Tab. 7 Elektrophorese und Immunglobuline
Tab. 8 Andere Laborbefunde
Tab. 9 Röntgenologische und nuklearmedizinische Befunde
Tab. 10 Therapie
Tab. 11 Maligne Entartungen
Tab. 12 Komplikationen
Tab. 13 Prognose
Tab. 14 Kasuistik des Patienten M.F.
Tab. 15 Medikamentenanamnese beim Patienten N.J.
Tab. 16 Kasuistik des Patienten N.J.

Tabelle 1:

Pathologie der immunoblastischen Lymphadenopathie

Artikel	Fälle	Lymphknoten-befall generalisiert	Lymphknoten-befall lokal	Lokalisation bei lokalem Befall bzw. dem ersten Auftreten des generalisierten Befalls	Leber	Milz	Lunge	Haut	Knochenmark	Tonsillen	Niere	Andere befallene Organe
1	1	1				1		1	1		1	1 Pericard
2	1	1							1			
4	1	1			1	1	1		1		1	1 Pankreas
10	1	1				1						
15	1	1				1						
18	1	1										
19	1	1										
20	1	1										
24	1	1										
29	8	7	1	1 lokal: abdominal	1	1						
30	5	5		Beginn: 2 inguinal 1 axillär	2	3			1			
31	1	1										
32	1	1										
34	14	14		Beginn: 5 cervical 1 axillär	1	1		2		1		1 multiple Infiltrate
39	24	24			6	3	5	5	4		1	1 peripankreatisches Gewebe, 1 Pericard
44	1	1										
45	1	1										pos. Sputum- u. Bronchiallavage-Zytologie
46	5	5				1			2			1 Magenwand
48	2	2		Beginn: 1 cervical				1				
52	2	1	1	1 lokal: submandibulär				1				
53	1	1			1	1						
54	2	2		Beginn: 2 cervical								
55	1	1										
56	1	1								1		
57	1	1										
58	16	15	1									
59	1	1					1					
60	1	1										
61	3	3							2			
63	1	1		Beginn: 1 inguinal								
64	2	2			1	1			1			
65	1	1		Beginn: 1 cervical		1						
69	1	1							1			
75	4	4						4				
80	29	21	8	8 lokal: cervical	6	10		1	4		3	1 Epicard, 2 Thymus, 7 Magen-Darm-Trakt, 1 Gallenblase, 2 Harnblase
83	1	1							1			
84	2	2										
85	4	4		Beginn: 2 cervical								
87	1	1		Beginn: 1 cervical	1	1	1	1			1	1 Pleura
88	3	3			1	2			2			
89	2	2										

Tabelle 1:

Pathologie der immunoblastischen Lymphadenopathie

Artikel	Fälle	Lymphknotenbefall: generalisiert	Lymphknotenbefall: lokal	Lokalisation bei lokalem Befall bzw. dem 1. Auftreten des generalisierten Befalls	Leber	Milz	Lunge	Haut	Knochenmark	Tonsillen	Niere	Andere befallene Organe
90	13	12	1	1 lokal: axillär Beginn: 2 cervical 1 submaxillär 2 axillär 1 mediastinal								
91	1	1										Pleuraerguß m. Immunoblasten u. Lymphozyten
94	2	2							2			
95	14	9	5	5 lokal: cervical		4					1	1 NKM
96	1	1		Beginn: 1 cervical					1			Pleurainfiltration, pos. Pleurapunktatzytologie
97	1	1										
99	2	2										
103	7	7					3					
104	1	1										
106	1	1		Beginn: 1 submandib.	1	1						Infiltration d. Leptomeningen
107	1	1					1					Beginn: Lunge
109	2	2		Beginn: 2 cervical								1 Parotis
111	50	47	3	lokal: 1 cervical 2 inguinal	6	7		2				
114	1	1										
115	4	4		Beginn: 2 cervical 2 supraclaviculär	1							
116	2	2						2	1			
118	2	2										
119	1	1							1			pos. Zytologie d. Pleuraexsudats
120	1	1										
123	6	6			2	2	1		3		1	
124	1	1							1			
127	1	1										
131	1	1		Beginn: 1 cervical								
132	1	1										Muskelbiopsie m. Infiltraten
134	6	6										
135	2	2			2		1		2		1	
136	1	1								1		
138	8	8										Angaben unvollständig
139	2	2		Beginn: 2 cervical								
141	1	1										
142	1	1										
144	4	4								2		
145	1	1										
146	1	1			1	1	1		1		1	Schilddrüse
147	1	1										
149	1	1										
150	1	1		Beginn: 1 inguinal								
152	1	1										

Tabelle 1:

Pathologie der immunoblastischen Lymphadenopathie

Artikel	Fälle	Lymphknotenbefall: generalisiert	Lymphknotenbefall: lokal	Lokalisation bei lokalem Befall bzw. dem ersten Auftreten des generalisierten Befalls	Befall anderer Organe: Leber	Milz	Lunge	Haut	Knochenmark	Tonsillen	Niere	
154	1		1	1 lokal : cervical					1			
155	1	1										
156	4	4			2	2	2	3	2		2	3 pos.Zytologie d.Pleuraexsudats,2 Muskelbiopsien m.Infiltraten, 2 Nebennieren
157	1	1				1			1			
158	2	2		Beginn: 1 cervical	1	1	1		1			
159	1	1			1	1	1		1	1	1	Nierenbeckenschleimhaut,Magenschleimhaut,Jejunum,Ileum,Colon-u.Rectumschleimhaut,Dura mater,Leptomeninx,plexus chorioideus,intracerebrale Infiltrate(in Gefäßwänden),in bd.Großhirnhemisphären,Auge (Chorioidea,Conjunctiva,Sklera), Fett u.Bindegewebe um den Faszikulus opticus,Neurohypophyse,Hypophysenkapsel, Endoneurium d.plexus brachialis,Nebennierenkapsel,Schilddrüse,Pankreas,Hoden, Nebenhoden,Myocard,Aortenadventitia,Zungenschleimhaut
162	2	2			1	1	1					
164	1	1										
167	2	2					2					
	314	293	21		39	50	23	27	40	8	14	
		93%	7%		64	80			65			
					67%	83%			45%			

Anm.: In der Tab.1 wurden nur diejenigen Befunde berücksichtigt, die in vivo oder post mortem histologisch gesichert wurden.

Tabelle 2:

Vorgeschichte der immunoblastischen Lymphadenopathie

Artikel	Fälle	Medikamente: Antibiotika, Chemotherapeutika	Medikamente: Analgetika, Antiphlogistika	Medikamente: Tranquillizer, Hypnotika, Narkotika	Medikamente: Antiepileptika	Andere Medikamente, andere Allergene	Infektionen	Tumoren	Sonstige Vorerkrankungen
4	1								1 Arthritis (langjährig)
15	1	1					1 Hepatitis B		
20	1								
24	1					1 L-Dopa, Trihexiphenidyl			1 Thalassämia minor
29	8					1 Dimetotimzine	1 Lues II		
30	5	2							
34	14	3						1 Larynx-CA (laryngektomiert)	1 Autoimmunthyreoiditis m.Hypothyreose
39	24	6	1	1	1			1 Thymom	1 rheumatoide Arthritis
45	1								
46	5	1				1 Chinidin	1 chron.Bronchitis	1 Lymphosarkom d. Tonsillen, Larynx-CA, Rectum-CA	
48	2					1 Vincristin	1 Hundebiß (infiziert)		
52	2	1				1 Dipyridamol, 1 Pflanzenschutzmittel	1 chron.Osteomyelitis	2 familiäre CA-Häufung	1 rheumatische Facialis-Parese
54	1					Hautausschläge bei versch.Substanzen			
56	1		1				1 "grippaler Infekt"		
57	1							1 Prostata-CA (op.entfernt)	
58	16	9	1	2		1 L-Dopa, 1 Methylclothiazid, (1 Furosemid, Digitalis)			
59	1					1 Nitrate			
60	1							1 familiäre CA-Häufung	
61	3					1 unbekannte Heilkräuter			
69	1				1				
76	9	1				1 Cyclophosphamid, Codein			
81	32	6			1				
84	2	1				1 "Medikamentenallergie"			
85	4						1 Zahninfektion		
88	3	2		1		1 $Al(OH)_3$+Xylocain		1 Plasmocytom an 1 Rippe (op.entfernt)	
89	2				2				
90	13	4							
91	1		1						
95	14	1			1			1 Mamma-Ca (mastektomiert)	1 Sjögren's Syndrom
99	2						1 Kratz.erle.. durch Kaninchen (infiziert)		1 Guillain-Barré-Syndrom (atyp.Polyneuropathie)

Tabelle 2:

Vorgeschichte der immunoblastischen Lymphadenopathie

Artikel	Fälle	Medikamente: Antibiotika, Chemotherapeutika	Medikamente: Analgetika, Antiphlogistika	Medikamente: Tranquillizer, Hypnotika, Narkotika	Medikamente: Antiepileptika	Andere Medikamente, andere Allergene	Infektionen	Tumoren	Sonstige Vorerkrankungen
103	7	2				1 Eukalyptus-Bäume	1 Impfung gegen Schweinegrippe		
106	1						1 Rubella-Infektion		
109	2					1 "Medikamentenallergie"			
111	7	3	3	1		1 Cyclophosphamid 1 Butizid 1 NaF., Wespenstiche 1 Procain 1 orale Antidiabetika	3 pos.Sabin-Feldman-tests 1 Aggl.titer pos.gg. Rubella,EBV,Parainfluenca I-Virus, Influenca B-Virus. 2 pos. VDRL		2 prim.chron.Polyarthritis
114	1						1 parasitärer Befall		
115	4	1	2	1		1 Leva-Dopa	1 cutaner Herpes		1 prim.chron.Polyarthritis
116	2					1 Wismut, Oxyferriscorbon 1 Allopurinol			
120	1	1							
123	6						1 chron.Bronchitis		
124	1						1 unklare geschwürige Hauterkrankung, chron.Bronchitis		
127	1					1 Leberextrakt			
131	1	1							
135	2					1 Dextroamphetamin			
138	8						1 "Erkältung", 1 infektiöse Mononukleose		
139	2						1 "Angina", kurzzeitig pos.EBV-Nachweis		
144	4	4					1 "grippaler Infekt", 1 Grippeschutzimpfung		
147	1						1 Pockenschutzimpfung (führt zu Relaps und Übergang zum IBS)		
149	1	1							
150	1	1							
152	1	1							
154	1								1 Autoimmunthyreoiditis mit Hypothyreose
156	4	1				1 Insektizide, 1 Allergie bei Arbeit im Stall			
1[illegible]	1					1 Methyl-Dopa			
160	2	2							

Tabelle 3:

Auftreten der IL in verschiedenen Ländern

Argentinién:	57
Australien:	58,88
Chile:	21
CSSR:	17,133
Dänemark:	31,122,128
Deutschland:	25,48,52,54,71,111,123,124,126,138,139, 159
Frankreich:	2,9,10,13,15,20,22,24,30,34,75,85,90, 94,97,114,116,118,131,142,143
Griechenland:	164
Großbritannien:	55
Indien:	63
Israel:	65,89,112,140
Italien:	91,102
Japan:	3,41,87,93,98,163,165
Kanada:	1,19,109,154,167
Mexiko:	78
Niederlande:	46,150
Österreich:	136
Rumänien:	132
Schweiz:	29,56,115
Spanien:	37,43,66,117
Südafrika:	61 (s)
Türkei:	141
Ungarn:	145
USA:	4,14,18,32,39,44,45 (s),53,59,60,64, 69 (s),76,77,81 (s),83,84,85,96,99,101, 103,104,106,107,119,120,127,135,146,147, 149,152,153,155,156,157,158,162

(Anm.: In Ländern,deren Bevölkerung aus Angehörigen weißer und schwarzer Rassen überwiegend besteht,wurde - soweit möglich- die Rassenzugehörigkeit angegeben. Dabei bedeutet (s) die Zugehörigkeit zu einer negroiden Rasse.
Die oben genannten Zahlen beziehen sich auf die Literaturangaben der entsprechenden Zitate.)

Durch diese Zusammenstellung soll gezeigt werden,daß
- die IL in Ländern aller Erdteile und Regionen auftritt ,
- die IL bei Angehörigen aller Rassen auftreten kann.

Tabelle 4:

Alter und Geschlecht der Patienten mit IL

Artikel	Fälle	Alter	Geschlecht	Anmerkungen
1	1	66	w.	
2	1	40	m.	
3	1	-	m.	1)
4	1	78	w.	
9	1	67	m.	z.T. in 161.
10	1	45	w.	
13	18	58	w.	
		71	w.	
		67	w.	
		42	w.	
		51	m.	
		63	m.	
		70	m.	
		53	m.	
		65	m.	
		28	m.	
		61	w.	
		52	m.	
		62	m.	
		84	m.	
		56	w.	
		74	m.	
		41	m.	
		65	m.	
15	1	66	m.	
17	1	45	-	1)
18	1	53	m.	
19	1	83	w.	
20	1	71	m.	
21	3	78	m.	
		71	m.	
		63	m.	1)
22	9	44	m.	
		40	w.	
		60	w.	
		63	m.	
		67	m.	
		61	m.	
		68	m.	
		63	w.	
		17	m.	
24	1	61	m.	
25	14	-	-	1)
29	8	91	w.	
		71	w.	
		44	m.	
		71	w.	
		57	w.	

Anm.: 1) nicht auswertbar.

Tabelle 4:

Artikel	Fälle	Alter	Geschlecht	Anmerkungen
		47	w.	(noch zu 29)
		34	w.	
		69	w.	
30	5	76	m.	
		74	m.	
		66	w.	
		68	m.	
		45	m.	
31	1	71	w.	z.T. in 161.
32	1	28	m.	
34	14	53	m.	enthält 33,35,108
		60	w.	
		59	m.	
		57	m.	
		57	m.	
		72	m.	
		49	w.	
		72	w.	
		71	w.	
		57	m.	
		80	w.	
		47	m.	
		71	m.	
		31	m.	
37	1	47	m.	1)
39	24	44 - 80	14 w.	enthält 40,
		Ø 68	10 m.	in 101 enthalten.
41	1	-	w.	1)
43	4	74	m.	1)
		73	m.	
		66	m.	
		63	w.	
44	1	74	w.	
45	1	55	m.	
46	5	52	w.	
		72	m.	
		46	w.	
		66	m.	
		65	m.	
48	2	49	m.	
		74	w.	
52	2	72	m.	
		51	w.	
53	1	79	m.	
54	2	32	m.	
		45	m.	
55	1	7	m.	
56	1	54	w.	
57	1	59	m.	
58	16	65	m.	
		71	m.	

Tabelle 4:

Artikel	Fälle	Alter	Geschlecht	Anmerkungen
		-	m.	(noch zu 58)
		65	m.	
		-	m.	
		54	w.	
		60	m.	
		73	w.	
		53	m.	
		69	m.	
		57	w.	
		35	w.	
		62	w.	
		64	m.	
		16	w.	
		-	w.	
59	1	66	w.	
60	1	67	w.	
61	3	75	m.	
		39	m.	
		40	w.	
63	1	35	m.	
64	2	26	m.	
		62	w.	
65	1	57	m.	
66	1	49	m.	
69	1	78	w.	
75	4	60	m.	
		60	w.	
		64	m.	
		55	w.	
77	1	51	m.	
78	1	55	w.	
81	32	28 - 92	13 w.	enthält 130,
		Ø 57	19 m.	in 82 enthalten.
82	100	-	-	enthält 81.
83	1	36	w.	
84	2	59	w.	
		63	w.	
85	4	41	m.	entspricht 86.
		51	m.	
		61	m.	
		69	w.	
87	1	54	w.	
88	3	66	m.	
		61	m.	
		38	m.	
89	2	26	w.	
		61	m.	
90	13	28 - 84	4 w.	z.T. in 13 ent-
		Ø 58	9 m.	halten.
91	1	78	m.	
93	1	60	m.	1)

Tabelle 4:

Artikel	Fälle	Alter	Geschlecht	Anmerkungen
94	2	74	w.	
		65	w.	
95	14	53	w.	
		52	w.	
		81	w.	
		73	w.	
		57	m.	
		76	m.	
		65	m.	
		61	m.	
		78	m.	
		45	m.	
		61	m.	
		88	w.	
		56	w.	
		57	w.	
96	1	44	w.	
97	1	74	w.	
98	2	-	m.	1)
		-	w.	
99	2	74	m.	
		55	m.	
101	84	Ø m.: 63	46 m.	z.T. in 39 enthalten.
		Ø w.: 61	38 w.	
102	1	65	w.	1)
103	7	48 - 81	3 w.	
			4 m.	
104	1	68	m.	
106	1	28	w.	
107	1	28	m.	
109	2	56	w.	
		61	m.	
111	50	21 - 84	27 w.	
		Ø 60,5	23 m.	
112	-	-	-	1)
114	1	71	m.	
115	4	88	m.	
		54	m.	
		66	m.	
		70	w.	
116	2	75	m.	
		72	w.	
117	1	59	m.	1)
118	2	45	m.	
		64	m.	
119	1	74	m.	
120	1	49	w.	
122	1	66	m.	
123	6	62	m.	
		21	m.	
		51	w.	
		62	w.	

Tabelle 4:

Artikel	Fälle	Alter	Geschlecht	Anmerkungen
		51	m.	(noch zu 123)
		55	w.	
124	1	53	w.	
126	3	52	-	
		25	-	
		64	-	
127	1	63	w.	
128	1	68	m.	
131	1	66	w.	
132	1	66	m.	
133	1	-	m.	1)
135	2	71	m.	
		60	w.	
136	1	65	w.	
138	8	34	w.	
		54	w.	
		66	m.	
		66	m.	
		60	m.	
		63	w.	
		80	m.	
		72	m.	
139	2	34	w.	
		54	w.	
140	1	-	-	1)
141	1	65	m.	
142	1	69	m.	
143	6	68	m.	enthält 144.
		74	m.	
		66	w.	
		76	m.	
		70	m.	
		44	m.	
145	1	77	w.	
146	1	69	w.	
147	1	59	m.	
149	1	71	m.	
150	1	29	m.	
152	1	37	m.	
154	1	75	w.	entspricht 5.
155	1	53	w.	
156	4	42	m.	
		72	m.	
		60	w.	
		67	w.	
157	1	71	w.	
158	2	44	m.	
		53	w.	
159	1	28	m.	
162	2	76	m.	
		79	m.	

Tabelle 4:

Artikel	Fälle	Alter	Geschlecht	Anmerkungen
163	1	74	m.	1)
164	1	33	m.	
165	1	-	u.	1)
167	2	67	u.	
		57	w.	
	498	Ø 59,9 J.	m.: $\frac{231}{411}$ = 56,2%	
			w.: $\frac{180}{411}$ = 43,8%	

Tabelle 5:

Körperliche Symptomatik der immunoblastischen Lymphadenopathie

Artikel	Fälle	Lymphadenopathie: general.	Lymphadenopathie: lokal.	Hepatomegalie	Splenomegalie	Fieber	Schüttelfrost	Schwitzen	Nachtschweiß	Allg. Exantheme	Purpura	maculo-papulöses Exanthem	tumoröse Hautinfiltr.	Reduz.AZ, Schwäche, Unwohlsein	Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit	Husten	Halsschmerzen	Dyspnoe	Beinödeme	Pleuraerguß	Pruritus	Arthralgie, Myalgie, rheumat. Beschwerden	Lymphknotenschmerzen	Abdominalschmerzen	Thoraxschmerzen	Andere körperliche Symptome
1	1	1		1	1						1			1	1			1								petechiale Blutungen,hämorrhag.Exanthem
2	1	1			1	1								1												
4	1	1			1	1	1		1	1				1		1		1		1						Orthopnoe
9	1					1		1		1					1				1		1	1				Hämaturie
10	1	1			1	1								1	1						1					
15	1	1			1	1				1				1	1						1					
18	1	1		1						1		1		1		1		1		1	1					scarlatiformer Ausschlag
19	1	1		1	1		1			1													1	1		Ikterus
20	1	1		1	1	1		1		1				1	1							1				Dehydratation,Bewußtseinstrübung
24	1	1				1		1		1	1				1								1			morbilliformes Exanthem,"grippeähnl.Beschw."
29	8	7	1	4	5	5		5		2				5	5											Urticaria,
30	5	5		2	4	3		1		1				3	5					1	2					
31	1	1		1	1	1				1		1								1	1					Diarrhoe: 1.
32	1	1				1																				Heiserkeit
34	14	14		13	11	14		14		9	4	9	2	2	5		1				11	2				Aszites: 1,Ikterus: 1,irreguläre epigastrische Masse:1,Blutungen am Augenfundus: 1,Purpura durch vasculitis:2,Vergr.Tonsille:1,scarlatiformes Exanthem: 1.
39	24	24		20	17	17	17		17			10	1		17					3						morbilliformes Exanthem:1, Gesichts-od.Lidödeme:2, Penis- u.Scrotumödem; 1,angioneurot. Ödem: 1.
44	1	1				1								1			1				1					
45	1	1																								
46	5	5		2	3	5				3				1					1		2	2		1		Fieber vom Pel-Ebstein-Typ:1
48	2	2		1	2	1		1		1						1	1				1		1			Stomatitis,Pharyngitis
52	2	1		1	1	1				1									1		1					diff.Schwellung d.Nasenschleimhaut m.borkigen Belägen
53	1	1		1	1										1											Muskelschwund
54	2	2		2	2	2				1					1											
55	1	1		1	1	1									1									1		
56	1	1		1	1	1									1											Kopfschmerzen,Schwindel,intermittierende Schwellungen an Händen,Kniegelenken u.Knöcheln,
57	1	1		1	1	1	1	1		1				1	1						1	1				Tonsillitis u.Tonsillenulkus
58	16	15	1	8	9	12				9					9											
59	1	1			1	1								1	1			1		1						eingeschränkte Lungenfunktion
60	1	1		1	1	1				1				1							1					
61	3														3						3		1			Tonsillitis: 1
62	1	1			1	1									1				1				1			
64	2	1		1	1	2					1			1	1											Stamm[illegible]. Paraesthesien d. Beine:1 ,

Tabelle 5:

Körperliche Symptomatik der immunoblastischen Lymphadenopathie

Artikel	Fälle	Lymphadenopathie general.	Lymphadenopathie lokal.	Hepatomegalie	Splenomegalie	Fieber	Schüttelfrost	Schwitzen	Nachtschweiß	Allg. Exantheme	Purpura	maculo-papulöses Exanthem	tumoröse Hautinfiltr.	Reduz.AZ, Schwäche Unwohlsein	Gewichtsverluste, Appetitlosigkeit	Husten	Halsschmerzen	Dyspnoe	Reinödeme	Pleuraerguß	Pruritus	Arthralgie, Myalgie, rheumat. Beschwerden	Lymphknotenschmerzen	Abdominalschmerzen	Thoraxschmerzen	Andere körperl. Symptome
69	1	1		1	1				1					1												
81	32	21	8	11	11	13		9		8		8			9						6					
83	1	1				1								1				1								
84	2	2		1	1	2		1		2		1									1					
85	4	4		2	3	1		1		1		1		4	3				1	1	2					morbilliformes Exanthem:1, Aszites:1, Anasarka: 1,
87	1	1		1		1				1		1		1		1	1			1						Aszites:1, Gesichtsödem:1, Ödem d.ob.Extr.:1 Tonsillen vergr.:1
88	3	3		3	3	3	1	2		3		1		1	1	1	2	1	2						1	epigastr.Beschwerden:1, Oligurie:1,Schlaflosigkeit:1, morbilliformes Exanthem:1,Dyspepsie:1, Schuppung d. Haut:1, Tonsillitis:1, Nausee:1 Vomitus:1, general.Schmerzen:1, gelber Auswurf: 1, Orthopnoe:1,
89	2	2			1	1			1	1		1		1							6	5				Angina: 1
90	13	12		8	7	11		9		4				12	11						1					
91	1	1		1	1	1				1		1			1	1				1	1					
94	2	2		1	1	2								1												
95	14	9	5	7	8	8	5	4		5	1	1		12	2			1			2			1		Rückenmarkskompressionssyndrom: 1
96	1	1		1	1	1			1					1	1					1	1				1	
97	1	1				1					1															ekchymotische u. petechiale purpura, Reynaud's Syndrom
99	2	2		2		2	1	2						1	1								1			Paraesthesien u. Starrheit d.Beine:1
103	7	7		6	6	2				7					2						3					
104	1	1			1	1																				
106	1	1			1		1					1		1			1					1				
107	1	1		1	1	1			1						1											
109	2	2		2	2	1		1		1	1	1		1		1			1		1	1			2	schwere resp.Insuffizienz:1
111	50	47	3	26	26	33				16					21						25	7	10			Vomitus:1, Ikterus:1 , Genitalödem:1 Fieber tlw. intermittierend,tlw.ähnl.dem Pel-Ebstein-Typ.
114	1	1		1		1		1						1							1					Prurigo simplex acuta (strophulus)
115	4	4		2	2	4	1	1	1	2	1	1		2	2	1										Urticaria:2, trockener Husten:1, Kopfschmerz:1, Parkinson-Syndrom:1
116	2	2			2	2				2				1												Pharyngitis:1, Gesichtsödem:1, Conjunctivitis:1
118	2	2		1	1	2				1		1		2												
119	1	1								1																Aszites:1, Niereninsuffizienz:1
120	1	1		1	1	1			1	1		1		1		1										
123	6	6		4	5	6		5		5				6	1						4					exfoliative Erythrodermie:1, Polyneuropathie d. Beine u. aufsteigende Paralyse:1, Ikterus 1, Gesichts- u. Extremitätenödeme:1
124	1	1		1	1	1				1	1			1				1					1			
127	1	1		1	1	1								1		1										Vomitus: 1
131	1	1				1				1				1												
132	1	1										1		1												

Tabelle 5:

Körperliche Symptomatik der immunoblastischen Lymphadenopatie

Artikel	Fälle	Lymphadenopathie general.	Lymphadenopathie lokal.	Hepatomegalie	Splenomegalie	Fieber	Schüttelfrost	Schwitzen	Nachtschweiß	Allg. Exantheme	Purpura	maculo-papulöses Exanthem	tumoröse Hautinfiltr.	Redux.AZ, Schwäche, Unwohlsein	Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit	Husten	Halsschmerzen	Dyspnoe	Beinödeme	Pleuraerguß	Pruritus	Arthralgie,Myalgie, rheumat.Beschwerden	Lymphknotenschmerzen	Abdominalschmerzen	Thoraxschmerzen	Andere körperl. Symptome
134	6	6		3	3									6								1				Fingernekrose:1, Subileus: 1.
135	2	2		2	1	2		1		2		2		1		1	1	1			2			2		Pharyngitis:1, Urticaria:1,
136	1	1		1	1	1					1			1	1	1	1				1					hämorrhag.Exanthem,kl.oberflächl.Schleimhautulcerationen am Zungenrücken: 1.
138	8	8																								
139	2	2		1	1	1		1						1									1			
142	1	1		1	1	1								1	1											
144	4	4		3	3	2				3	1		1	4	2	2	1	1			3				1	Husten m.Auswurf:1, Dysphagie (inf.Tonsillitis) 1.
146	1	1		1	1	1																				Aszites,Dehydratation
147	1	1			1	1	1			1																nach Pockenschutzimpfung Impfkomplikation inf. Immuninsuffizienz.
149	1	1		1				1						1	1		1									Tonsillen vergr.: 1
150	1	1		1		1			1	1					1											graue Schuppung d. Haut m. tlw. tiefen Furchen (Eczema craquelé ähnlich). Haarausfall.
152	1	1				1	1		1	1	1			1	1		1									massiv vergr.Tonsillen, daher Obstruktion d. oberen Luftwege.
154	1		1												1											Obstipation
155	1	1		1	1	1	1			1	1	1		1			1			1						Hämoptysis,Meläna,Petechien
156	4	4		4	4	4		2		2	1	2		4	4	4	2	4		4		3			1	angioneurot.Ödem:1, Urticaria: 1
157	1	1		1	1				1	1				1	1				1				1			
158	2	2		1	2	2	2	2						1		1	1	1								Dysphagie (inf. vergr. Tonsillen):1
159	1	1			1	1				1		1				1										Gesichtsschwellung, Schnupfen.
162	2	2		2	2	2				2	2	2		2												Oligurie : 2
164	1	1		1	1	1				1				1			1									Aszites, Diarrhoe,Heiserkeit, vergr.Tonsillen
165	4	4		4	4	4				4		2	2							4						papulae-nodulae bis zu angiomatösen flächigen Infiltraten oder
167	2	2			2				1	1				2	2	2		2								diffuses maculo-papulöses Exanthem, desquamative Erythrodermie
																										Exanthem m. zahlreichen Excoriationen:1, Aszites: 1.
317	293	21	179	191	212	36	63	30		127	18	46	7	107	134	27	17	24	12	21	97	32	18	14	6	Aszites: 7/306 (2%)
	314	314	284	283	294	306	286	306		256	306	284	306	306	282	306	306	306	306	292	278	307	306	306	306	
		7%	63%	67%	73%	12%	24%	10%		50%	6%	16%	3%	35%	48%	9%	6%	8%	4%	7%	35%	11%	6%	5%	2%	Exsud: 4/306 (1%)

Tabelle 6:

Artikel	Fälle	Blutbild: Anämie	hämolytische Anämie	Reticulocytose	Leukocytose	Leukopenie	Lymphocytose	Lymphopenie	Eosinophilie	Thrombopenie	Blutbild und Knochenmark: Sonstige Befunde des Blutbildes	Eosinophilie	Knochenmark: Myelopoese ↑	Myelopoese ↓	Erythropoese ↑	Erythropoese ↓	Plasmazellen, Lymphozyten ↑	Megakaryopoese ↓	zellarmes Mark	Infiltration s.IL (histol. in vivo nachgew.)	Sonstige Befunde des Knochenmarks
1	1									1	Plasmocytose										
2	1									1											
4	1									1											
9	1									1											
10	1									1											
15	1									1											
19	1									1											
20	1									1											
24	1									1											
29	1									1											
30	1									1											
31	1									1											
32	1									1											
34	1									1	einzige Immunoblasten Plasmazellen u.Immunobl.										
39	1									1											
46	1									1											
48	1									1											
52	1									1											
53	1									1											
54	1									1											
55	1									1											
56	1									1											
57	1									1											
58	1									1											
59	1									1											
60	1									1											
63	1									1											
64	2									2	2 Plasmocytose										
65	1									1											
66	1									1											
69	1									1											
75	1									1											
81	4									4											
83	32	13	7	2	1		2	3	1	4	nach Entwicklung eines malig. Lymphoms: leukämoid										
84	2									2											
85	2									2											
87	1									1											
88	3									3											
89	2									2											
											Immunoblasten : 1										
		14	13		6	9	3				11 Retikulocytopenie: 6 atyp.lymphoide Zellen:13										
		24	20			10	4				Plasmocytose: 2										
		5	3		1		1				Monocytose: 2										
		2	2		1		1				atyp.Lymphomonocytoide										
											2Zellen: 1										
											monocytoide Zellen: 1										
		1						1													
		2						2													
		7	2		1			1													
		16	8	1	4	3		1			Monocytose: 1										
		1	1		1			1			atyp.Lymphozyten, Aniso- u. Poikilozytose										
		2																			
		2			2																
		3	3					3													
		1			1						Pancytopenie, Plasmocytose										
		2	2								Reticulopenie										
		1	1								unreife Lymphozyten										
		1			1						1 Plasmazellen u.Immunoblast.										
		3	1					2													
		4	1					1		3											
		2	1					1		1											
		1	1							1											
		3	1					1		2											
		1								1

Tabelle 6:

Blutbild und Knochenmark

Artikel	Fälle	Anämie	Blutbild: hämolytische Anämie	Retikulocytose	Leukocytose	Leukopenie	Lymphocytose	Lymphopenie	Eosinophilie	Thrombopenie	Sonstige Befunde des Blutbildes	Knochenmark: Eosinophilie	Myelopoese ↑	Myelopoese ↓	Erythropoese ↑	Erythropoese ↓	Plasmazellen, Lymphozyten ↑	Megakaryopoese ↓	zellarmes Mark	Infiltration m. EL (histol. in vivo nachgew.)	Sonstige Befunde des Knochenmarks
90	13	11															4		1	0	
91	1				1			1	1			1					1		1		
94	2	2	1									2					2			2	
95	14	8	2												2		1			1	
96	1	1									Plasmocytose						1			1	
97	1					1		1	1		Plasmocytose									0	
99	2								1												
103	7	6							6	5											
104	1	1													1		1				
106	1	1			1			1	1		Myelo- und Metamyelozyten										
107	1							1	1		atyp.Lymphozyten										
109	2	2		1	2		2		1	1	Plasmozytose: 1						2				
111	30	29			12	8	4	12	10	8		10	9	3	8	4	5	1	1		Lymphopenie: 1
114	1														1						
115	4	3		1		1			1	2	Plasmozytose:1 ,unreife Blutzellen: 1									0	
116	2	2	1			1				1										0	
118	2	2			1				1			1	2			1				1	
119	1	1	1																		
120	1	1						1			Hypochromasie,Aniso- u. Poikilozytose									1	
123	6	6			4	2	3	1	3	3	Plasmozytose:5 ,Retikulopenie:3						6		1	3	
124	1	1			1		1		1	1	pseudoleukämisches Blutbild						1			1	atyp.mononukleäre Zellen: 1
127	1	1									Plasmouytose,Hypochromasie, Aniso- u.. Poikilozytose						1				
131	1	1			1			1			Monozytose						1				
132	1	1																			
134	6	3	2														1				gelegentl.Immunoblasten.
135	2								1	1					1		2			0	
136	1							1	1		Stabkernige erhöht.										
138	8										leukämoides Blutbild, unvollständige Angaben										
139	2			1	1			1	1	1	Polyglobulie: 1, leukämoides Blutbild: 1										
141	1	1					1			1	Plasmozytose						1			1	
142	1	1	1																		
144	4	3						3	3	2	Plasmozytose (leicht)		1				1	1			
145	1	1			1																
146	1	1			1			1	1												
149	1	1		1				1								1					
152	1				1			1													
154	1	1						1		1				1							Megakaryopoese gesteigert
155	1	1		1		1		1		1	Anisozytose			1			1				
156	4	4	2		1				2	1	Plasmozytose: 3		2				4			1	
																				1	

Tabelle 6:

Artikel	Fälle	Blutbild: Anämie	hämolytische Anämie	Retikulocytose	Leukocytose	Leukopenie	Lymphocytose	Lymphopenie	Eosinophilie	Thrombopenie	Sonstige Befunde des Blutbildes	Blutbild und Knochenmark: Eosinophilie	Myelopoese ↑	Myelopoese ↓	Erythropoese ↑	Erythropoese ↓	Plasmazellen, Lymphozyten ↑	Megakaryopoese ↓	zellarmes Mark	Infiltration mit LL (histol. in vivo nachgew.)	Sonstige Befunde des Knochenmarks
162	2	2			2			1		2											
164	1	1			1		1		1												
167	2	2				1			2	1	Metamyelozyten				1						
306	200	2	20	18	72	33	19	68	78	60	Plasmozytose: 23	26	21	5	28	16	73	9	11	26	
282	277				27	27	27	27	27	26	Retikulopenie: 10						1			65	
71%					26%	12%	7%	25%	29%	22%										(40%)	

Tabelle 7:

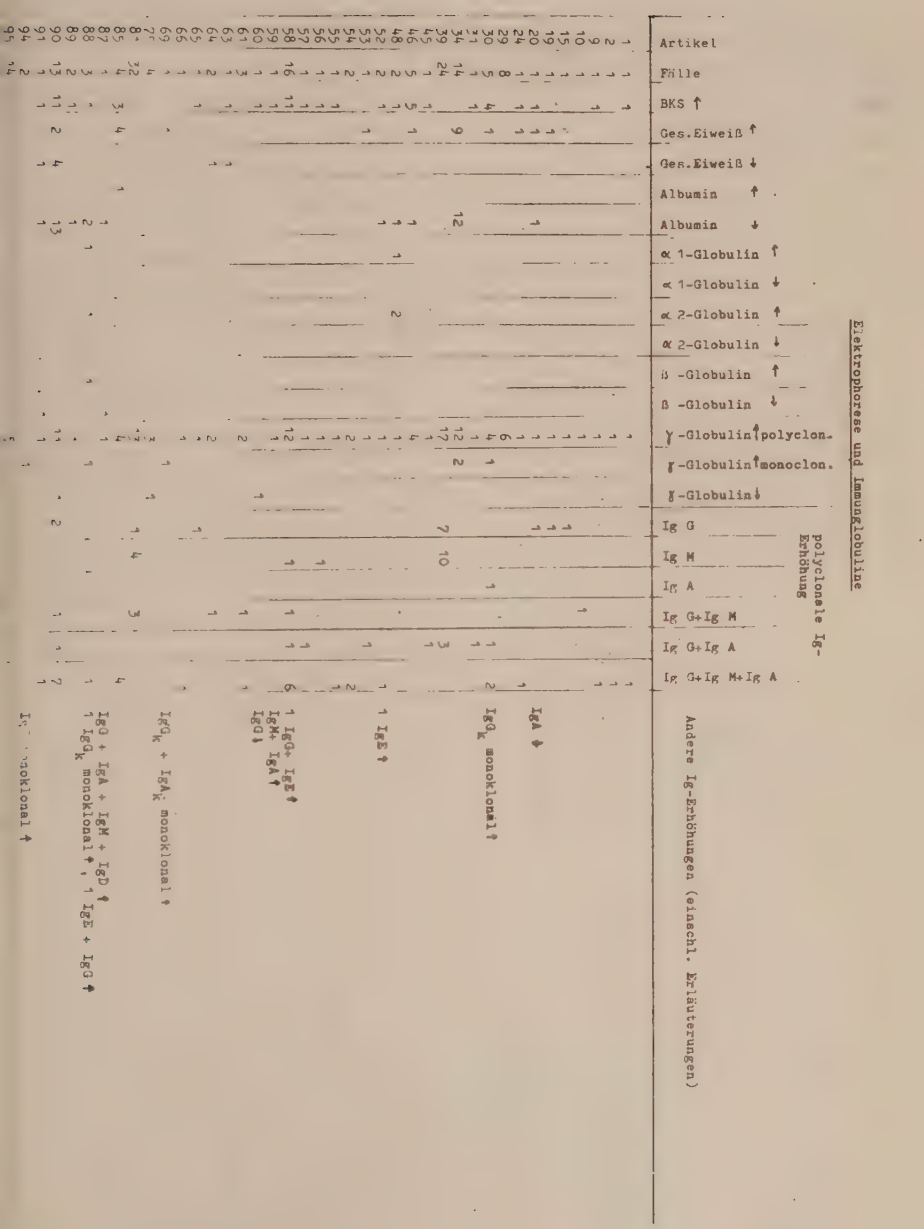

Elektrophorese und Immunglobuline
Artikel
Fälle
BKS ↑
Ges.Eiweiß ↑
Ges.Eiweiß ↓
Albumin ↑
Albumin ↓
α 1-Globulin ↑
α 1-Globulin ↓
α 2-Globulin ↑
α 2-Globulin ↓
β -Globulin ↑
β -Globulin ↓
γ -Globulin ↑ polyclon.
γ -Globulin ↑ monoclon.
γ -Globulin ↓
Ig G
Ig M
Ig A
Ig G+Ig M
Ig G+Ig A
Ig G+Ig M+Ig A
polyclonale Ig-Erhöhung
Andere Ig-Erhöhungen (einschl. Erläuterungen)
IgA ↑
IgG$_k$ monoklonal ↑
IgE ↑
1 IgG+ IgE ↑
1 IgM+ IgA ↑
IgD ↑
IgG$_k$ + IgA$_k$ monoklonal ↑
IgG + IgA + IgM + IgD ↑
1 IgG$_k$ monoklonal ↑, 1 IgE + IgG ↑

Tabelle 7:

Elektrophorese und Immunglobuline

Artikel	Fälle	BKS ↑	Ges.Eiweiß ↑	Ges.Eiweiß ↓	Albumin ↑	Albumin ↓	α 1-Globulin ↑	α 1-Globulin ↓	α 2-Globulin ↑	α 2-Globulin ↓	β -Globulin ↑	β -Globulin ↓	γ -Globulin ↑ polyclon	γ -Globulin ↑ monoclon	γ -Globulin ↓	Ig G	Ig M	Ig A	Ig G+Ig M	Ig G+Ig A	Ig [illegible]	polyclonale Ig-Erhöhung	Andere Ig-Erhöhungen (einschl. Brüuterungen)
99	2												1										
103	2												6										
104	7												1										
106	1												1										
107	1												1										
109	2												2										
111	50	39	4	14	1		9		10	2	7	5	18		2	2	3	1	2	1			IgG ↓, 1 IgA ↓, 2 IgG+IgA ↓, 1 IgG+IgM+IgA ↓
112	1	1																					
114	1																						
115	4	4											1										
116	2	2											3										
118	8	2	1										2										
119	1												1										
120	1												1										
123	6	5											6										
124	1	1											1										
127	1	1											1										
131	1	1											1										
132	1	1											1										
134	6	4											5										
135	2	1											1										
136	1	1											1										
139	2	1											1										
141	1	1											1										
142	4	1											1										
144	4	2											1										
145	1	1											1										
146	1	1											1										
149	1	1											1										
154	1	1											1										
155	1	1											1										
156	4	1											1										
157	1	1											1										
158	2	1											1										
159	1	1											1										
162	2	2											1										
164	1	1											1										
167	2	2											1										
310	124	44	23	2	58	9	9	16	4	10	7	7	196		7	7	20	25	4	10	12	56	
	303												274										
	44%												72%		2,5%	2,5%							

IgG + IgA ↓

IgG + IgA ↓

IgM + IgA ↓

IgG monoclonal ↑

Tabelle 8:

Andere Laborbefunde

Artikel	Fälle	pos. direkter Coombs-Test	pos. indirekter Coombs-Test	antinukleäre AK	AK reg. glatte Muskulatur	Kälteagglutinine	Sonstige Autoantikörper	Kryoglobulinämie	Hypokomplementämie	Hyperkomplementämie	Sonstige immunol. Befunde	pos. Rheumafaktoren	herabgesetzte Hautsensitivität	Plasma-Fe ↑	Plasma-Fe ↓	Andere Enzymveränderungen	LDH ↑	AP ↑	Transaminasen ↑	Weitere Laborbefunde
1	1																	1		1 Bence-Jones-Proteinurie
																				Harnstoff-N↑, Kreatinin↑, BSP-Retention, Harnsäure↑, Proteinurie (ß, IgG+IgA)
2	1	1																		
4	1																			
15	1				1				1		C4 ↑						1		1	Hyperfibrinolyse
19	1							1									1	1	1	Bilirubin↑, Folsäure↓, PTZ ↑
20	1	1		1			unspez. Antiagglutinin				HBs-AG pos							1	1	BSP-Retention
24	1	1		1								1								
29	8	1			1							1								
30	5	3		1	2		1 Anti-DNA-AK, Anti-Thyroides-AK													
32	1										Toxoplasmose-AK pos									
34	14	12			12	4	1 Anti-IgG	1						6	4				1	5 Bilirubin↑, 3 BSP-Retention
39	24	8	8			1					1 Kryofibrinogen	1					6			
45	1			1								1								
46	5	1	1			1			1		C4↓, C1q ↓				1		1		1	Folsäure ↓
48	2		1								Toxoplasmose-AK pos									
52	2				1		1 Anti-Myocard-AK				Toxoplasmose-AK pos AST pos, Zytomegalie-Virus-KBR pos					γ-GT↑, ChE↓				Proteinurie
53	1																	1		Bilirubin↑, Folsäure↓, Verbrauchskoagulopathie, F.VII ↓
56	1	1																		Bilirubin↑
57	1			1										1						Hyperfibrinolyse
58	16	4														4 Lysozym i.S. ↑				
59	1		1			1									1					
63	3																			
65	1	1															2			
66	1				1		Antimitochondriale AK, Anti-Skelettmuskel-AK, Anti-Thyroides-AK				AST pos									Proteinurie
69	1	1				1					VDRL pos									
7	4	1																		
8	32	1					Lymphozyten-AK													

Tabelle 8:

Andere Laborbefunde

Artikel	Fälle	pos. direkter Coombs-Test	pos. indirekter Coombs-Test	antinukleäre AK	AK gg. glatte Muskulatur	Kälteagglutinine	Sonstige Autoantikörper	Kryoglobuline	Hypokomplementämie	Hyperkomplementämie	Sonstige immunol. Befunde	pos. Rheumafaktoren	herabgesetzte Hautsensitivität	Plasma-Fe ↑	Plasma-Fe ↓	Andere Enzymveränderungen	LDH ↑	AP ↑	Transaminasen ↑	Weitere Laborbefunde
85	4	1				1														1 Na^+ i.S.↓, Cl^- i.S.↓
87	1																1	1	1	
88	3										Schwache Reaktion auf Immunisierung m. Tetanus-Toxoid, u. Salmonella typhi		1					2		1 Bilirubin ↑
89	2		1		1	1	1 Antimitochondriale AK													1 LE-Zellen pos., 1 Protein-, Erythrozyt- u. Leukozyturie
90	13	7			2															
94	2	1																		
95	14	2										1								2 Bence-Jones-Proteinurie
96	1																1			
97	1							1			Kryoglobulin: IgM, IgA	1								
99	2										2 Toxoplasmose-AK pos.		1							
103	7	2																		
104	1	1	1			1														
106	1					1				1	C3↑						1	1	1	
107	1												1							
109	2					2	1 Anti-DNA-AK	2	1		C3↓	1	1					2		2 Bence-Jones-Proteinurie, 2 Harnsäure ↑, 1 Leukozyturie, Kreatinin ↑, BSP-Retention
111	50	1				1	Anti-Thrombozyten-AK				2 CRP pos., 3 Toxoplasmose-AK pos., 2 VDRL pos.	1								
114	1			1																
115	4	3	1			2	1 Anti-Leukozyten-AK							2						1 Bilirubin ↑
116	3	1			2				1		1 C3↓, C4↓				1					
118	2	1																		
119	1	1										1								
120	1	1	1								1 VDRL pos.							1		1 Harnstoff-N↑, Kreatinin↑
122	5	4	1	2							1 Röteln-AK	1								2 Proteinurie (IgG+IgA)
24	1	1		1			1 Anti-Leukozyten-AK					1								1 Proteinurie (Albumin, polyklon. γ-Globulin)
127	1	1						1	1		C3↓, C4↓, AK gg. Leberextrakt									

abelle 8:

Artikel	Fälle	pos. direkter Coombs-Test	pos. indirekter Coombs-Test	antinukleäre AK	AK gegl. glatte Muskulatur	Kälteagglutinine	Sonstige Autoantikörper	Kryoglobuline	Hypokomplementämie	Hyperkomplementämie	Sonstige immunol. Befunde	pos. Rheumafaktoren	herabgesetzte Hautsensitivität	Plasma-Fe ↑	Plasma-Fe ↓	Andere Enzymveränderungen	LDH	AP	Transaminasen	Weitere Laborbefunde
131	1	1																		
134	6	2																		
135	2	1																		
136	1								1		C4 ↓				1					Bilirubin ↑
141	1				1															1 Bilirubin ↑, 1 Gerinnungsverzögerung
142	1	1				1										1	HBDH ↑		1	1
144	4	1			1															1 Bence-Jones-Proteinurie
146	1	1							1		C3 ↓, C4 ↓		2	2						1 Proteinurie, 1 Na i.S.↓
147	1								1		C4 ↓									
154	1			1			Anti-thyro-globulin-AK, Anti-thyroid-mikrosomen-AK						1							1 Bilirubin ↑
155	1								1	1	Toxoplasmose-AK+	1			1				1	1 Bilirubin ↑
156	4	2			1				1	2	Kryoglobulin: IgG, IgM, Rheumafaktor, C3↓, C4↓			1						1 Hypothyreose
157	1	1			1															totale EBK ↑, Haptoglobin↑
158	2	1				1			1		C3↓, C4↓				1					1 Bence-Jones-Proteinurie
162	2	2							2											1 Plasma-Hb↑
164																		1		2 Kreatinin↑, Harnstoff-N↑, Harnsäure↑, Proteinu. Erythrozyturie
167	2									1								1	1	Harnsäure↑
																				1 Bence-Jones-Proteinurie, Albuminurie, Kreatinin-Clearance↓
29*	8*																	20	14	8 Bence-Jones-Proteinurie: 8
	132	17	3	26	9				8	4	2									Bilirubin ↑ : 13
	434										pos. Toxoplasmose-AK: 1									Proteinurie : 11
											VDRL pos.: 4									BSP-Retention: 6
											AST pos.: 2									

Tabelle 9:

Röntgenologische und nuklearmedizinische Befunde

Artikel	Röntgenuntersuchung d.Thorax: durchgeführt	Adenopathie	Infiltrat d. Lunge	Pleuraerguß	Lymphographie: durchgeführt	Adenopathie	Leberszintigr.: durchgeführt	Hepatomegalie	Milzszintigr.: durchgeführt	Splenomegalie	Andere Untersuchungen
1					1	1	1	1	1	1	
4	1		1	1							
9	1				1	1					
10	1				1	1					
13					18	18					Lymphographie: 15 diffuse Adenopathien 3 lokale Adenopathien
15					1	1					
18	1	1									
24					1	1					
29	1		1								
30	3	1		1	4	4					
31	1	1		1	1	1					
32	1				1	1	1		1		nach Auftreten eines malignen Lymphoms: Thoraxaufnahme mit Infiltrationen.
34					7	7					Skelettübersicht: 1 , keine Osteolysen.
39	9	9	3	3	3	3	1	1	2	2	Darstellung der V.cava inf.: 1, Verdrängung u. Kompression d. V.cava inf.
44											Lymphknotenszintigraphie (Ga67) : Lymphadenopathie cervical,axillär,mediastinal, paraaortal, iliofemoral.
45	1		1								
46	2	2			2	1					
48	2	2									
52	1	1	1				1	1	1	1	
56	1	1									
59	1		1	1							
61	2	1	1	1							
63	1				1	1					
65					1	1					
66	1	1			1	1	1				
76	5	5	4		5	5					Nebenbefunde bei der Lymphangiographie: Hepato-Spleno-megalie
83	1		1		1	1					
85	3	2			3	3	1		1		
87	1			1	1	1					
88	3	3	2						1	1	Nebenbefund bei 1 Thoraxaufnahme: Rippenläsion.
91	1			1			1	1	1	1	
95	2	1	1								Skelettaufnahmen: 1, Läsionen der Rippen u.Wirbel
96	1	1	1	1							Lungenperfusionsszintigraphie: Infiltrat (Aktivitätsdefekt) Lungenangiogramm : keine Embolie
97	1										
99	2	1					1		1		
104					1	1			1	1	
106	1				1		1				Lymphknotenszintigraphie (Ga): 1, ohne pathologischen Befund.
107	1		1								
109	2				1	1	1	1	1	1	Skelettübersicht: 1, keine Osteolysen.
115	1	1			1	1					
118	1	1			2	2					Lymphknotenszintigraphie: 1, abdominelle Lymphadenopathie
120	1						1	1	1	1	Thoraxaufnahme: Atelektase.

Tabelle 9:

Röntgenologische und nuklearmedizinische Befunde

Artikel	Röntgenuntersuchung d. Thorax: durchgeführt	Adenopathie	Infiltration d. Lunge	Pleuraerguß	Lymphographie: durchgeführt	Adenopathie	Leberszintigr.: durchgeführt	Hepatomegalie	Milzszintigr.: durchgeführt	Splenomegalie	Andere Untersuchungen
123	3		3								
124	1		1								
127	1	1									
130	1	1	1	1							i.v.-Pyelogramm: ohne pathologischen Befund.
131					1	1					Skelettübersicht: keine Osteolysen.
134					6	6					
135	2		1				1	1			
136	1				1	1	1	1	1	1	Lymphknotenszintigraphie: fehlende Darstellung eines Teils der iliakalen und parasortalen Lymphknoten.
141	1										Skelettübersicht: keine Osteolysen..
142	1	1			1	1					
144	4	3	1	1	3	3			1	1	Thoraxaufnahme: 1, Atelektasen
146	1	1					1	1	1	1	
152	1	1									Lymphknotenszintigraphie (Ga 67): parasortale,iliakale u. inguinale Lymphknotenvergrösserung.
154	1						1		1		Thoraxaufnahme: Weichteilverdichtung am Nacken. Schilddrüsenszintigramm: Verdrängung der Schilddrüse. MDP : Ösophagusverdrängung. Skelettübersicht: keine Osteolysen.
155	1		1								
156	4	2	4	4			4	4	4	4	
158	1										
164	1	1									
167	2	2	2	1	1	1					Lungenperfusions- u. ventilationsszintigraphie: 1, Verteilungsstörung.
	85	48	33	18	73	71	19	13	20	16	

Tabelle 10:

Artikel	Fälle	keine Therapie: tot	keine Therapie: lebt	symptomat. Therapie: tot	symptomat. Therapie: lebt	Kortikoide: tot	Kortikoide: lebt	Zytostatika: tot	Zytostatika: lebt	Zytostatika + Kortikoide: tot	Zytostatika + Kortikoide: lebt	Andere Therapieformen
1	1									1		
2	1							1				
4	1					1						
5	1							1				
9	1											Levamisol: lebt.
10	1										1	
15	1						1					
18	1				1					1		
19	1										1	
20	1						1					
24	1		1									nur Absetzen des auslösenden Agens
29	8		2			1		2		1		Splenektomie: 1, lebt. Azathioprin + Cortikoide:1, lebt.
30	5	1				2	2					
31	1											Levamisol: lebt.
32	1									1		
34	14									10	3	
39	16	1			1	2	5	2		3	4	(Angaben unvollständig)
45	1					1						
46	5									1	4	
48	2								1			Cytostatika+Kortikoide+Bestrahlung: 1, tot.
52	2					1						operative Entfernung: 1,lebt.
54	2						2					
55	1									1		
56	1											chirurgische Behandlung + Kortikoide: 1, lebt.
58	11					2	2			6	4	Azathioprin + Cortikoide: 1,lebt.
59	1											
60	1						1					
61	4									1	2	
62	1							1				
64	2				1					1		
65	1							1				
66	1					1						
69	1											Tod aus anderer Ursache.
75	4							2		1		
82	1								1			
84	2						1	1				
85	4						2				1	Kortikoide + Bestrahlung: 1, lebt.
87	1									1		
88	3					1					1	Zytostatika + Bestrahlung: 1, tot.
89	2		2									
90	13									1	2	Zytostatika + Kortikoide + Bestrahlung: 7, tot. Azathioprin + Kortikoide: 2, tot.
91	1										1	
94	2					1	1					
95	12									6	1	generaliriert bestrahlt: 1, tot. lokal bestrahlt : 1, tot. Zytostatika + Bestrahlung: 2, leben.

Anm.: Wurden bei einem Patienten mehrere Therapieversuche unternommen,

Tabelle 10:

Therapie der immunoblastischen Lymphadenopathie

Artikel	Fälle	keine Therapie tot	keine Therapie lebt	symptomat. Therapie tot	symptomat. Therapie lebt	Kortikoide tot	Kortikoide lebt	Zytostatika tot	Zytostatika lebt	Zytostatika + Kortikoide tot	Zytostatika + Kortikoide lebt	Andere Therapieformen
96	1						1					
97	1								1			
99	2					1	1					
103	7					1	3			1	2	
104	1				1							
106	1							1				
107	1									1		
109	2						1				1	
111	35				3	3	3		1	14	6	Strahlentherapie allein: 1, tot. 2, leben. Strahlentherapie + Zytostatika: 1, tot. Strahlentherapie + Zytostatika + Kortikoide: 1, lebt. + antiparasitäre Medikamente.
114	1						1					
115	4					2	2					
116	3						1				2	
118	1										1	
119	1									1		
120	1									1		
123	6					1	3		1	1		
124	1						1					
127	1										1	
131	1						1					
132	1						1					
134	1						1				1	
135	2					1				1		
136	1						1					
139	2										1	(chir. Therapie + Bestrahlung: ohne Erfolg)
142	1									1		
143	1					1						Zytostatika + Kortikoide + lokale Bestrahlung: 1, tot. Bestrahlung allein: 1, lebt.
144	1							1				
146	1											Azathioprin + Cortikoide: 1,tot.
147	1							1				
150	1									1		
152	1								1			
154	1											operative Entfernung + Bestrahlung: 1, lebt.
156	1										1	
157	1							1				
158	1					1					1	
160	1							1				
162	1							1				
164	1									1		

Tabelle 11:

Maligne Entartungen der immunoblastischen Lymphadenopathie

Artikel	Zahl	Art der malignen Entartung
25	3	immunoblastisches Sarkom
29	2	immunoblastisches malignes Lymphom
32	1	immunoblastisches Sarkom
55	1	malignes Lymphom mit plasmocytoiden Zügen
71	2	T-Zonen-Lymphom
77	1	immunoblastisches Sarkom
82	25	immunoblastisches Sarkom
88	1	fokales malignes Lymphom mit lymphocytoiden Zügen
90	1	akute Leukämie
101	44	36 AILD u. immunoblastisches Lymphom nebeneinander 8 immunoblastisches Lymphom nach einer AILD
109	1	immunoblastisches Sarkom
126	1	"Retikulosarkom"
138	2	immunoblastisches Sarkom
139	2	immunoblastisches Sarkom
145	1	immunoblastisches Sarkom
147	1	immunoblastisches Sarkom
157	1	AILD u. immunoblastisches Lymphom nebeneinander
158	1	immunoblastisches Sarkom
162	1	plasmacytoides Lymphom
164	1	M. Hodgkin vom gemischtzelligen Typ
	93	maligne Entartungen, davon
	87 (=93%)	immunoblastisches Sarkom

Tabelle 11:

Maligne Entartungen der immunoblastischen Lymphadenopathie (Forts.)

Monoklonale Gammopathien können evt. Ausdruck eines morphologisch nicht auffindbaren neoplastischen Zellklons sein.

Artikel	Zahl	monoklonale Vermehrung von
30	1	Ig G_k
34	2	keine näheren Angaben
69	1	Ig G_k und Ig A_k
88	1	Ig G_k
94	1	Ig G
97	1	β_2-Globulin monoklonal erhöht
134	1	Ig G
	8	monoklonale Erhöhungen von Serumproteinen

Tabelle 12:

Komplikationen der immunoblastischen Lymphadenopathie

Artikel	Fälle	Pneumonie	Sepsis	Infektionen	Erreger: Bakterien	Erreger: Viren	Erreger: Pilze	Erreger: Protozoen	Hämorrhag. Diathese, Blutungen	Neuropathien	Leberstörungen	Nierenstörungen	Durchblutungsstörungen: Lungenembolie	Durchblutungsstörungen	Ulcera im Magen-Darm-Trakt	Respiratorische Insuffizienz	Andere Komplikationen
1	1	1							1						1		
2	1	1										1	1				Hyperfibrinolyse
4	1	1	1		+												
10	1			cutaner Herpesinfekt		+											
15	1	1												Fingernekrose, Thrombose i.d. V.saphena			
18	1	1															
19	1	1									1			1 Fingernekrose			
30	5																
31	1	1															
32	1								1					Hirnembolien			
34	14		2	1 Herpes zoster		+						1		1 Gefäßverschluß des Colons u.d.Gallenblase			1 Darmverschluß
39	24	6	3	1 purulente Peritonitis+ Pleuritis + Zytomegalie-Adrenalitis, 1 Meningoencepahlitis, 1 purulente Tracheobronchiti 1 Harnwegsinfekt, 1 Herpes conjunctivitis	+	+					1	1					
46	5	1		Zytomegalie-Pneumonie		+	1						2	1 Reynaud-Syndrom m.Fingernekrose	1		
48	2	1		1 cutaner Herpes-Infekt		1		1									Rechtsherzversagen
53	1	1							1								
58	15	4	1									1			1	1	1 Lungenödem, 1 pseudomembranöse Colitis
60	1			1 cutaner Herpes-Infekt		1											
61	3	1	1														hämorrhag.Ergüsse in Thorax u. Abdomen
64	2																
65	1		1														
66	1		1														
75	4	2															
81	32	5	1	1 Serumhepatitis, 5 and.Inf.	+	+	3	2			2	2			4		2 akute Pankrestitis 1 Pericarderguß
83	1																
84	2										1	1					1 Steroiddiabetes
85	4																Chylothorax und Chyloperitoneum
87	1																
88	3	3	1	1 Peritonitis	+	+	+										
90	13	5	2	1 Pleuritis, 1 Herpes zoster	+	+											
95	4	3		1 Meningitis, 1 gen. Zytomegalieinfektion	+	+	+							1 Kompression d.V.cava, 1 Vaskulitis m. digitaler Nekrose			
96																	

Tabelle 12:

Komplikationen der immunoblastischen Lymphadenopathie

Artikel	Fälle	Infektionen: Pneumonie	Infektionen: Sepsis	Infektionen: Andere Komplikationen	Erreger: Bakterien	Erreger: Viren	Erreger: Pilze	Erreger: Protozoen	Durchblutungsstörungen: Hämorrhag. Diathese Blutungen	Durchblutungsstörungen: Neuropathien	Durchblutungsstörungen: Leberstörungen	Durchblutungsstörungen: Nierenstörung	Durchblutungsstörungen: Lungenembolie	Durchblutungsstörungen: Andere Durchblutungsstörungen	Ulcera im Magen-Darm-Trakt	Respiratorische Insuffizienz	Andere Komplikationen
99	2			1 unklarer Infekt				+								1	1 Schock
103	7	1															Lungenfibrose, Steroiddiabetes
106	1	1							1								Pericarditis, Myocardfibrose, fibrinöse Pleuritis, akutes subdurales Hämatom
107	1	1	1													1	
109	2	1		1 Sinusitis								1			1		1 Schock
111	50	+	+	1 gen. Zytomegalieinfekt	+	+		+									1 Rechtsherzversagen
115	4	1		1 Meningitis, 1 Herpes labialis	+	+									1		1 "Angina"
116	3		1		+											1	
119	1		1									1					
120	1	1		Abszeß i.d. Axilla													
123	6		1							1	1		1				
125	1									1							
127	1	1			+												
135	2									2							
139	2	1			1			1									
141	1	1															
142	1																Schwartz-Barter-Syndrom
143	6	2		1 Otitis, 1 Pleuro-pericarditis purulenta								1					2 "Angina" m. Tonsillennekrose
146	1	1		Harnwegsinfekt			+										
147	1			keine Immunreaktion nach Pockenschutzimpfung, Persistieren d. Vacciniavirus					1								
150	1	1															
152	1															1	Obstruktion d. oberen Luftwege durch massiv vergr. Tonsillen
154	1										1						
155	1	1	1	embol. Lungenabszesse	+	+			1				1		1		
156	4		1	1 Peritonitis	+					1		1		1 Cerebrale Durchblutungsstörung m. Hemiparese	1		Urämie inf. Ureterobstruktion
157	1		1														
158	2											1					
159	1	1															
162	2											2					
164	1											1					
167	2	1														1	

Tabelle 13:

Prognose der immunoblastischen Lymphadenopathie

Artikel	Fälle	tot	lebt	Anmerkungen
1	1		1	
2	1	1		
4	1	1		
9	1		1	
10	1		1	
15	1		1	
18	(1)			a)
19	1		1	
20	1		1	
24	1		1	
29	8	4	4	
30	5	3	2	
31	1		1	
32	1	1		
34	14	10	4	
39	24	16	8	
45	1		1	
46	5	1	4	
48	2	1	1	
53	1	1		
55	1	1		
56	1		1	
57	1		1	
58	16	8	7	a) : 1
60	1		1	
61	3	2	1	
63	1	1		
64	2	1	1	
66	1	1		
69	(1)			a)
75	4	2	2	
77	1	1		
81	28	18	10	
83	1		1	
84	2	1	1	
85	4		4	
87	1	1		
88	3	2	1	
89	2		2	
90	13	11	2	
91	1		1	
94	2	1	1	
95	13	10	3	
97	1		1	
99	2	1	1	

Anm.: a) Tod aus anderer Ursache

abelle 13:

Artikel	Fälle	tot	lebt	Anmerkungen
103	7	2	5	
106	1	1		
107	1	1		
109	2		2	
111	41	18	23	
114	1		1	
115	4	2	2	
116	3		3	
118	1		1	
119	1	1		
120	1	1		
123	6	2	4	
124	1		1	
127	1		1	
131	1		1	
132	1		1	
134	6	3	3	
135	2	2		
136	1		1	
139	2	1	1	
141	1	1		
142	1		1	
143	6	2	4	
145	1	1		
146	1	1		
147	1	1		
149	1		1	
150	1	1		
152	1		1	
154	1		1	
155	1	1		
156	4	3	1	
157	1	1		
158	2	1	1	
159	1	1		
162	2	2		
164	1	1		
167	2	1	1	
	288	153	135	
		(53%)	(47%)	

Tabelle 14:

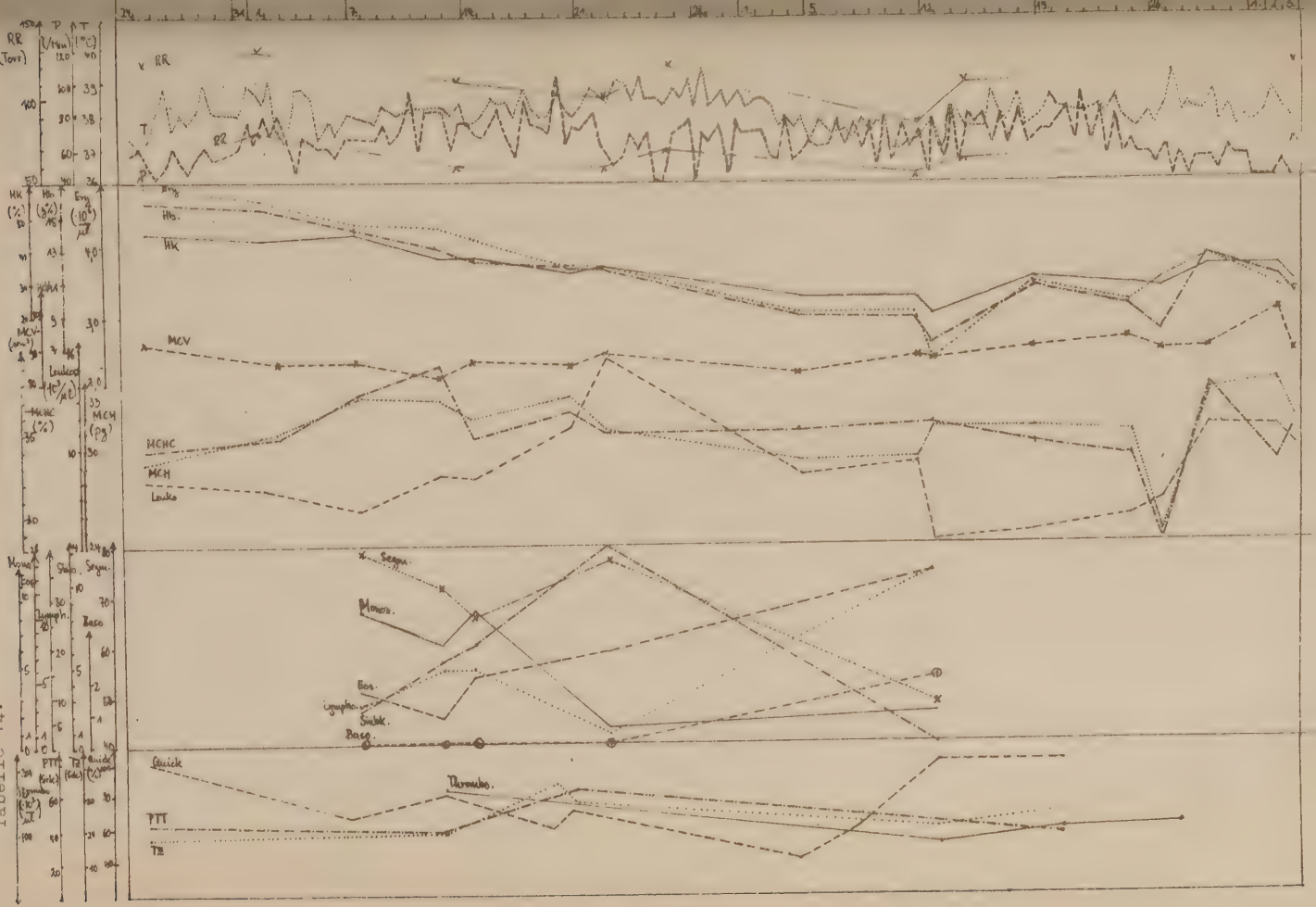

RR
T
Hb.
HK
MCV
MCHC
MCH
Leuko
Segm.
Mono.
Eos.
Lympho.
Stabk.
Baso.
Quick
Thrombo.
PTT
TZ

Tabelle 14:

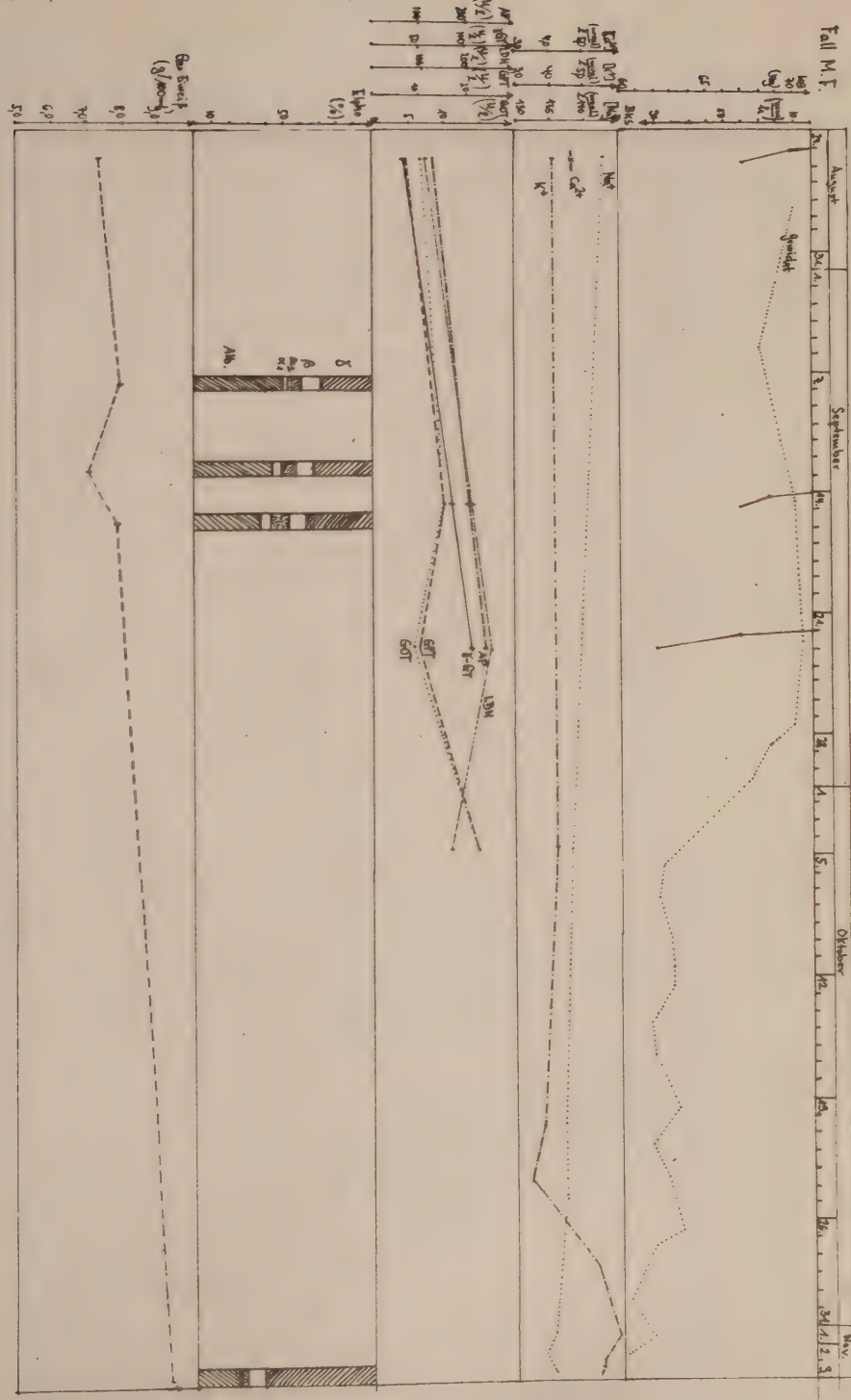


Tabelle 15:

Medikamentenanamnese beim Patienten N.J.

1. Muskeltrancopal R comp.

1 Tabl. enthält:	Chlormezanon	100 mg
	Paracetamol	450 mg

2. Gastropulgit Gel R

1 Btl. mit 12,5 g	Suspension enthält:	
	Attapulgit	2,5 g
	Al-hydroxid- Mg-carbonat-Trockengel	0,437 g
	(entspricht 0,148 g Al_2O_3 und 0,033 g MgO)	
	Sorbit	0,6562 g

mittags 1 Btl. post cenam

3. Cefaktivon R

("gegen vorzeitige Aufbrauchs- und altersbedingte Abnutzungserscheinungen ")

100 g enthalten:	Cer-III-chlorid		10 mg
	äthanol.Auszug (1:10) aus		
	Rad.Echinac.	10 g	
	Herb.Hyperici	5 g	
	Fol.Trifol.fibr.	3 g	
	Flor.Calend.	3 g	
	Cort.Condur.	0,4g	
	äthanol.Auszug (1:1) aus		
	Cort.Cinnamomi	0,5g	
	Lign.Quass.	0,1g	
	Flor.Acac.(Prun.spinos.)	0,5g	
	Herb.abrotani	0,3g	
	Fruct.Petroselini	0,3g	

4. Cefachol R

(Cholagogum,Cholereticum)

100 g enthalten:	Natr.choleinic.	0,1 g
	Auszug (1:1) aus Herba chelid.	0,5 g
	Auszüge (1:5) aus Fruct.Berber., Cort.Cascarae sagr., Sem.Cardui mar., Rad.Rubiae tinct.	je 5 g.

Tabelle 15:

5. Cefarobit

(Tonikum gegen Erschöpfungszustände, bei Rekonvaleszenz, bei erhöhtem Eisenbedarf, zur Appetitanregung)

100 g enthalten:		
Cer (in Form von 2,659 mg $CeCl_3 \cdot 7\ H_2O$)	1	mg
Kupfer (in Form von 10 mg Natrium - kupfer-II-citrat)	1	mg
Kobalt (in Form von 8,234 mg Co-II-gluconat)	1	mg
Mangan (in Form v. 6,6 mg Mn-citrat)	1	mg
Eisen (in Form v. 30 mg Na-Fe-III-citrat)	10	mg
Extr.Faecis aquos.spiss.	0,15	g
äthanol.-weinig.Auszug (1:10) aus		
Rad.Angelicae	1	g
Cort.Cinnamomi	1	g
Rhiz.Calami	1,5	g
Rhiz.Imperatoriae	1,5	g
Pericarp.Aurantii	1,5	g
Sem.Colae	10	g
Corr.qu.s.	ad 100	g

Rp.:		
	Cefaktivon	200
	Cefachol	300
	Cefarobit	500
	Vinum pepsicum	ad 1500

mittags und abends 1 Teelöffel ante cenam

6. Echtrosept ^{R}-Tropfen

(" ein antiseptisches Mittel auf pflanzlicher Basis zur Steigerung der Abwehrkräfte")

100 ml enthalten:		
Apis mell.Ø	0,4	ml
Bryonia Ø	1	ml
Echinacea purp. Ø	25	ml
Eupatorium perf. Ø	1	ml
Lachesis dil. D 8	2	ml
Thuja Ø	0,2	ml
Tropaeolum majus Ø	10	ml
Corrigentia	ad 100	ml

4x tägl. 1 Teelöffel post cenam

Tabelle 15:

7. Cefalymphat ®
(bei "lymphatischer Diathese")
100 g Tropfen enthalten:

Calcium fluor. D8	10	g
Sulfur D8	10	g
Aethusa D4	10	g
Helianthus ann. D4	10	g
Calendula Essenz	0,024	g
Geranium Rob.Essenz	1,2	g
Ruta Essenz	4,8	g

3 x 1 Teelöffel tägl.

Tabelle 16:

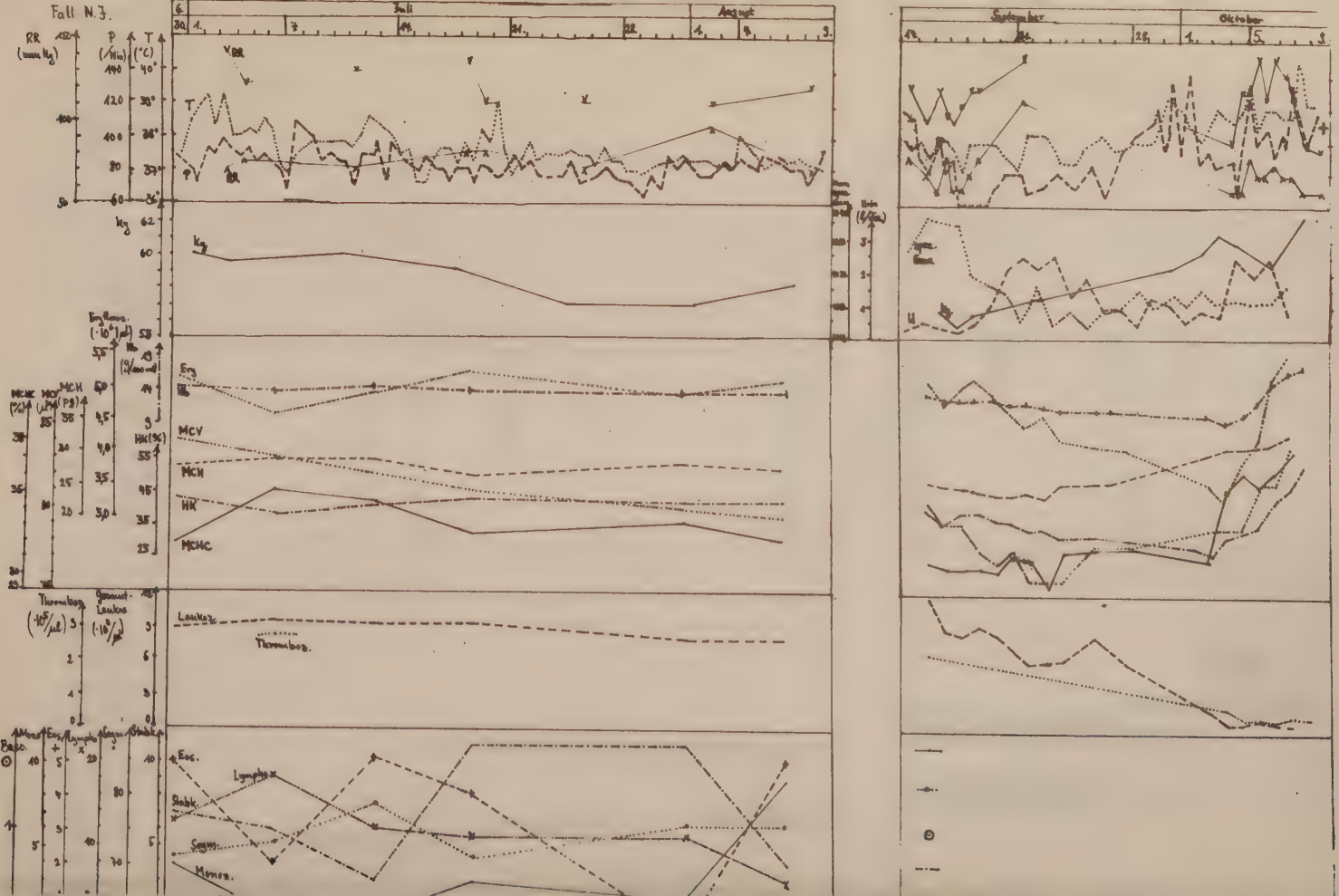

Fall N.J.
Juli
August
September
Oktober
RR
P
T
Hg
Ery.
Hb
MCV
MCH
HK
MCHC
Thrombo.
Leukoz.
Eos.
Lympho.
Stabk.
Segm.
Monoz.
Baso.

Tabelle 16:

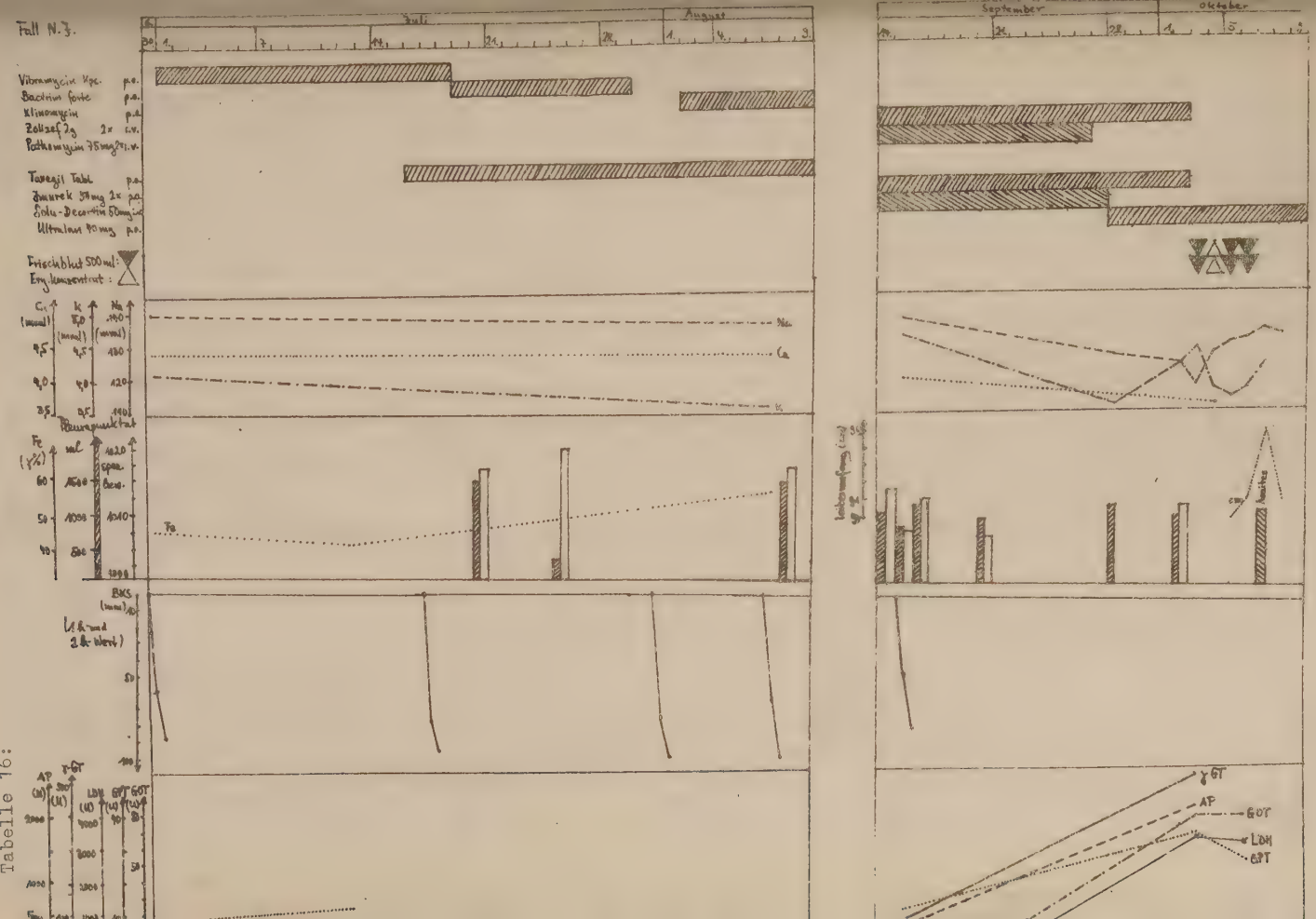
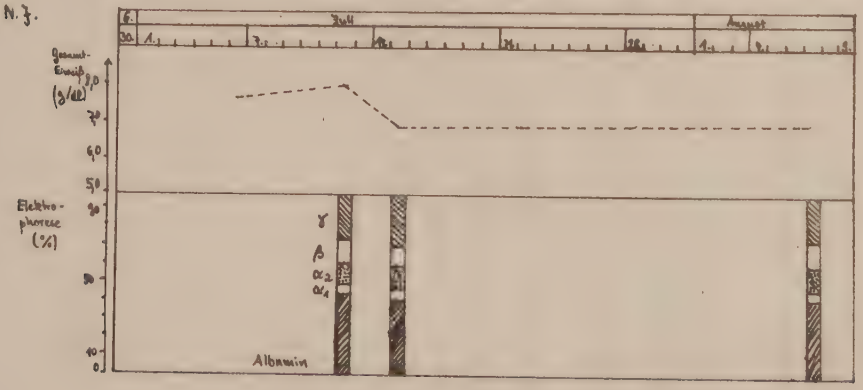
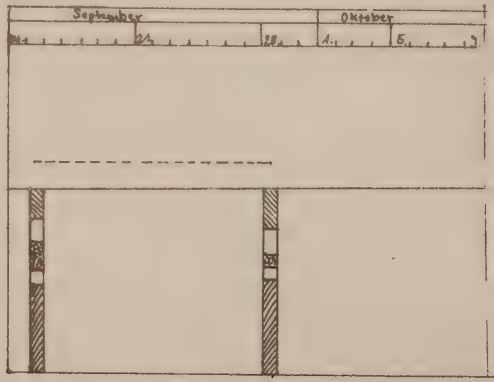

Fall N.J.
Juli
August
September
Oktober
Vibramycin Kps. p.o.
Bactrim forte p.o.
Klimomycin p.o.
Zellzell 2g 2× i.v.
Pathomycin 75mg 2× i.v.
Tavegil Tabl. p.o.
Imurek 50mg 1× p.o.
Soludecortin 50mg i.v.
Ultralan 40mg p.o.
Frischblut 500ml:
Erythrokonzentrat:
Cl
K
Na
Ca
Fe
Leukozytose
BKS
AP
γ-GT
LDH
GPT
GOT
Leberpunktat

Tabelle 16:

Fall N.J.





Lebenslauf

Am 5. Juli 1957 wurde ich als erstes von zwei Kindern des Prof. Dipl.-Ing. Ludwig Strobel, Präsident des Bayer. Landesamtes für Wasserwirtschaft und seiner Frau Klara, geborene Hellstern, in Landshut geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Landshut trat ich im Jahre 1967 in das Hans-Carossa-Gymnasium in Landshut über und legte an dieser Schule im Jahre 1976 das Abitur ab.

Zu Beginn des Wintersemesters 1976/77 begann ich an der Ludwig Maximilians-Universität in München das Studium der Humanmedizin.

Herrn Prof. Dr. F. Dürr danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, der Krankengeschichten und für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Priv.Doz. Dr. K. Heilmann danke ich sehr herzlich für die Überlassung der Befunde aus der Pathologie, der Mikrophotographien der histologischen Schnitte und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.